



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**

**DEPARTAMENTO QUÍMICA**

---

**Trabajo de Tesis Doctoral**

**Ácido tungstofosfórico inmovilizado en partículas de sílice  
con estructura porosa bimodal como catalizadores en la  
síntesis de derivados de benzodiazepinas mediante  
procedimientos de bajo impacto ambiental**

---

**Tesista:**

**Lic. María Dolores Morales**

**Directores:**

**Dr. Luis R. Pizzio**

**Dr. Gustavo P. Romanelli**

**2019**



**CINDECA**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO  
EN CIENCIAS APLICADAS “Dr. Jorge J. Ronco”



COMISIÓN DE  
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

El presente trabajo fue realizado en el Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr Jorge J. Ronco” (CINDECA), dependiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia y de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata.

El mismo constituye la Tesis Doctoral que elevo a consideración de las autoridades correspondientes para optar por el Grado Académico de Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas – Área Química.

## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar quiero agradecer a mi mamá, mi compañera incondicional en esta etapa y en mi vida entera, por sus abrazos de todos los días y por endulzarme el alma con tantas cosas ricas. Gracias a mis padres por apoyarme en cada decisión, por enseñarme a no bajar los brazos y que siempre se debe seguir adelante con honestidad y perseverancia, por amarme tanto y hacerme, en parte, quien soy. Gracias a mi hermano por su alegría y compañía más allá de la distancia, porque estás lejos, pero estás cerca. A Bianca, por cada palabra de aliento y porque hacés feliz a Rober y eso me hace feliz a mí. A toda mi familia, abuelos, tíos y primos porque estuvieron y estarán siempre. A Lulú por sus mimos peludos y a Toti por enseñarme que caminando despacio se llega a donde uno quiere.*

*Gracias a mis amigos de la vida, los que me dio la facultad y los viajes. Por la motivación constante, por quererme tal cual soy, la compañía, las risas, las charlas, les agradezco mucho. Gracias a mis amigos químicos que me dejó la carrera de grado y que más allá de los años nos seguimos juntando como si el tiempo no pasara. Gracias Ani por aparecer en el momento justo, por ser mi cable a tierra, por entenderme y darme ánimo cuando más lo necesité. A Juli, mi amiga de verticales, por su bondad y por enseñarme a ver siempre la cosa linda de la vida. A Agustín por las meriendas, los cafés y las risas. A mis amigos reactoristas, porque hace tres años nos conocimos entre neutrones y montañas, y aún nos seguimos viendo cada vez que hay oportunidad. Gracias a Nati, mi amistad más reciente, pero sin duda muy importante, por las alegrías compartidas durante este tiempo, por aconsejarme en cada momento difícil y celebrar los buenos... somos el claro ejemplo que no hay fronteras para la amistad!*

*Gracias a todo el personal del CINDECA por compartir estos cinco años conmigo. A mis directores, Luis y Gustavo por enseñarme a tener pensamiento crítico, por hacer posible esta Tesis y concretar mi deseo. Gracias a Pau, Lu y Belu por los mates, las charlas compartidas, los almuerzos, los consejos y su enorme empatía. A Juan, Lili, Moni y Alexis por escucharme y ayudarme siempre que lo necesité.*

*Quiero hacer un agradecimiento especial a Enrique y Antonia, porque sin conocerme me abrieron las puertas de su laboratorio para realizar una estadía de investigación en la Universidad de Málaga, España. Gracias por su generosidad, amabilidad y calidez humana.*

*Gracias a todos los integrantes del grupo “Nuevos Materiales Inorgánicos” y mis amigos mexicanos, por la compañía y hacer de esta estadía una experiencia inolvidable para mí. Los recuerdo siempre!*

*Gracias a la cátedra de Introducción a la Química y Química General así como también al Espacio Pedagógico, por valorarme y darme la posibilidad de ser docente de la Facultad donde estudié. A los integrantes del EP, a mis compañeros docentes y a mis alumnos, por enseñarme a enseñar y brindarme herramientas para afrontar todo lo relacionado a esta hermosa tarea. En especial le agradezco a Euge por sus palabras sensatas y de aliento constante, porque en cada encuentro con vos me lleno de energía para seguir.*

*Durante el transcurso de esta Tesis tuve la posibilidad de realizar cursos en diferentes temáticas con reconocidos investigadores de distintas instituciones. Quiero agradecerles a todos ellos por brindarme la posibilidad de asistir a estos eventos que me permitieron establecer contactos, aprender mucho, inspirarme, mejorar mi visión respecto a la forma de trabajar y sobretodo, pasar momentos muy gratos.*

*Finalmente, pero no menos importante, les doy las gracias a mis compañeras y mi profe de pilates de los jueves, por su alegría, positivismo y tantas risas que me ayudaron a descontracturar!*

*Espero no olvidar a nadie, fueron cinco años llenos de empuje, sentimientos y la fuerza de todos ustedes fue fundamental en este camino. Hoy me siento agradecida por todo lo vivido y aprendido, preparada para buscar nuevas oportunidades y esperanzada por todo lo que vendrá.*

*María Dolores*

## ÍNDICE

### **Capítulo I. Objetivos** **1**

---

1.1 Objetivos generales	2
1.2 Objetivos específicos	2

### **Capítulo II. Introducción** **5**

---

<b>1. Química Verde</b>	<b>6</b>
1.1 Orígenes de la Química Verde. Definición	7
1.2 Principios de la Química Verde	8
<b>2. Catálisis y catalizadores</b>	<b>12</b>
2.1 Historia, definiciones y consideraciones generales en catálisis	13
2.2 Catalizadores sólidos ácidos	17
2.3 Heteropoliácidos (HPAs)	18
2.3.1 Definiciones	18
2.3.2 Estructura tipo Keggin	22
2.3.2.1 Generalidades	22
2.3.2.2 Propiedades	26
2.3.2.2.1 Acidez	26
2.3.2.2.2 Estabilidad térmica	28
2.3.2.2.3 Propiedades redox	29
2.3.3 Tipos de catálisis heterogénea	30
2.3.4 Aplicaciones	31
2.3.5 POMs soportados	32
2.4 Soportes a base de sílice	33
2.4.1 Origen de los materiales mesoporosos	33
2.4.2 Síntesis de materiales mesoporosos: método sol-gel y uso de surfactantes	35
2.4.3 Materiales esféricos	39

<b>3. 1,5- Benzodiazepinas</b>	<b>41</b>
3.1 Estructura	42
3.2 Origen de las benzodiazepinas	44
3.3 Importancia biológica y aplicaciones	46
3.4 Síntesis de 1,5-benzodiazepinas	47
Referencias bibliográficas del capítulo	49

---

<b>Capítulo III. Desarrollo Experimental</b>	<b>68</b>
--	-----------

---

<b>1. Síntesis y caracterización de los catalizadores</b>	<b>69</b>
1.1 Preparación de los materiales	70
1.1.1 Reactivos empleados	70
1.1.2 Procedimiento experimental	70
1.1.2.1 Síntesis de los soportes. Metodología general	70
1.1.2.1.1 Síntesis de soportes silíceos empleando cantidades crecientes de agar	71
1.1.2.1.2 Síntesis de soportes silíceos calcinados empleando velocidad de calentamiento menor	72
1.1.2.1.3 Síntesis de soportes silíceos envejecidos	72
1.1.2.2 Síntesis de los catalizadores	72
1.1.2.2.1 Catalizadores preparados mediante impregnación del soporte con ácido tungstofosfórico	73
1.1.2.2.2 Catalizadores obtenidos por inclusión de ácido tungstofosfórico durante la síntesis del soporte	74
1.1.2.3 Catalizadores sintetizados	75
1.2 Caracterización de los catalizadores	76
1.2.1 Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77 K	76
1.2.2 Espectrofotometría de Absorción Atómica	76
1.2.3 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	77
1.2.4 Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM) y análisis dispersivo de energías de rayos X (EDX)	77
1.2.5 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)	78

1.2.6 Espectroscopia Raman	78
1.2.7 Difracción de Rayos X (DRX)	78
1.2.8 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)	78
1.2.9 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	79
1.2.10 Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)	79
1.2.11 Titulación potenciométrica con n-butilamina	80
1.3 Síntesis de esferas milimétricas de sílice	80

<b>2. Evaluación catalítica</b>	82
2.1 Síntesis de 3H-1,5-benzodiazepinas mediante procedimientos ecocompatibles	83
2.2 Consideraciones generales	84
2.3 Reactivos y materiales de partida	85
2.4 Equipamiento utilizado	88
2.5 Procedimiento experimental para la síntesis de las 1,5-benzodiazepinas en estudio	88
2.6 Optimización de las condiciones de reacción. Evaluación catalítica del TPA másico en la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina	89
2.6.1 Optimización de la temperatura de reacción	90
2.6.2 Optimización de la relación molar entre los sustratos	91
2.6.3 Optimización de la cantidad de catalizador empleado	92
2.6.4 Optimización del tiempo de reacción	93
2.7 Evaluación catalítica de los catalizadores pertenecientes a los grupos $SM_{C_3}\#TPA$ y $SM_{C_3}@TPA$	94
2.8 Reuso de los catalizadores	95
2.9 Síntesis de 1,5-benzodiazepinas sustituidas	96
Referencias bibliográficas del capítulo	103

---

<b>Capítulo IV. Resultados y discusión</b>	<b>104</b>
--	------------

<b>1. Caracterización de los materiales</b>	105
1.1 Propiedades texturales	106

1.1.1 Efecto del contenido de agar empleado en la síntesis de SM-X	106
1.1.2 Efecto de la velocidad de calcinación	108
1.1.3 Efecto del proceso de envejecimiento	111
1.1.4 Propiedades texturales de los catalizadores	115
1.2 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM), Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM) y análisis dispersivo de energías (EDX)	120
1.3 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)	125
1.4 Espectroscopia Raman	129
1.5 Difracción de Rayos X (DRX)	130
1.6 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)	133
1.7 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	140
1.8 Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)	145
1.9 Titulación potenciométrica con n- butilamina	148
2. Síntesis de esferas milimétricas de sílice	152
<b>2. Evaluación catalítica</b>	156
2.1 Optimización de las condiciones de reacción. Evaluación catalítica del TPA másico en la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina	157
2.1.1 Optimización de la temperatura de reacción	157
2.1.2 Optimización de la relación molar entre los sustratos	158
2.1.3 Optimización de la cantidad de catalizador empleado	159
2.1.4 Optimización del tiempo de reacción	160
2.2 Actividad catalítica de los catalizadores pertenecientes a los grupos SM <sub>C3</sub> #TPA y SM <sub>C3</sub> @TPA	162
2.3 Reuso del catalizador SM <sub>C3</sub> #30	165
2.4 Síntesis de 1,5-benzodiazepinas sustituidas	167
2.5 Mecanismo de reacción propuesto	170
Referencias bibliográficas del capítulo	173
<b>Capítulo V. Conclusiones y perspectivas futuras</b>	<b>177</b>

---



<b>Capítulo VI. Apéndice</b>	<b>184</b>
------------------------------	------------

---

<b>Capítulo VII. Producción y formación</b>	<b>212</b>
---	------------

---

# Capítulo I

## Objetivos

### 1.1 Objetivos generales

Los objetivos generales de este trabajo se focalizan en la síntesis y caracterización de catalizadores a base de heteropoliácidos con estructura tipo Keggin inmovilizados en sílice micro-mesoporosa (estructura bimodal de poros) de elevada superficie específica, preparada mediante el método sol-gel, para la obtención de 1,5-benzodiazepinas mediante procedimientos ecocompatibles.

Los catalizadores sólidos ácidos fueron preparados mediante dos vías: impregnación del soporte con la fase activa e inclusión de la misma durante el proceso de síntesis de la sílice. Se estudiaron las propiedades fisicoquímicas, texturales, morfológicas y ácidas de ambas familias de materiales.

Finalmente, los materiales sintetizados fueron evaluados como catalizadores ácidos en la síntesis de compuestos orgánicos heterocíclicos correspondientes a la familia de las 1,5-benzodiazepinas, los cuales presentan reconocida y potencial actividad biológica. En particular se llevaron a cabo metodologías sintéticas que involucren el menor impacto ambiental posible, de manera de cumplir con la mayor cantidad de los postulados de la Química Verde. En este sentido, se propuso optimizar los procesos de síntesis en ausencia de solvente y el empleo de catalizadores sólidos ácidos de fácil recuperación, basados en heteropoliácidos soportados, en reemplazo de los catalizadores convencionales como ácido sulfúrico y ácido *p*-toluensulfónico.

### 1.2 Objetivos específicos

- Síntesis de soportes a base de sílice micro-mesoporosa, mediante el método sol-gel a partir de la hidrólisis ácida de tetraetilortosilicato (TEOS), utilizando el copolímero Pluronic P123 y agar como formadores de poros. Estudio de la influencia de las condiciones experimentales sobre las propiedades texturales del soporte resultante: agregado de solución de agar, velocidad de calcinación y envejecimiento. Elección del material con valores de superficie específica y estructura bimodal de poros más

destacadas, para ser utilizado como soporte en la inmovilización del ácido tungstofosfórico ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ).

- Síntesis de catalizadores sólidos ácidos a partir de la inmovilización de ácido tungstofosfórico en sílice micro-mesoporosa.
  - Síntesis de catalizadores ácidos mediante la *impregnación* del soporte con diferentes proporciones de ácido tungstofosfórico.
  - Síntesis de catalizadores ácidos mediante la *inclusión* de ácido tungstofosfórico en diferentes proporciones, durante el proceso de síntesis del soporte.
- Caracterización de los soportes y catalizadores obtenidos mediante diferentes técnicas fisicoquímicas:
  - Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77 K
  - Espectrofotometría de Absorción Atómica (AA)
  - Microscopía electrónica de barrido (SEM)
  - Microscopía electrónica de transmisión (TEM) y análisis dispersivo de energías de rayos X (EDX)
  - Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)
  - Espectroscopia Raman
  - Difracción de Rayos X (DRX)
  - Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)
  - Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
  - Análisis termogravimétrico (TGA) y análisis térmico diferencial (DSC)
  - Titulación potenciométrica con n-butilamina

- Estudio de la actividad catalítica de los materiales preparados en la obtención de 1,5-benzodiazepinas mediante un procedimiento experimental de bajo impacto ambiental.
  - Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina a partir de 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona, empleando TPA másico como catalizador.
  - Evaluación catalítica de los materiales preparados mediante las rutas sintéticas propuestas, en la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina.
  - Estudio del reuso del catalizador con mejor desempeño catalítico.
  - Síntesis de 1,5-benzodiazepinas sustituidas.

## Capítulo II

### Introducción

## 1. Química Verde

### 1.1 Orígenes de la Química Verde. Definición

La Química ha desempeñado, y lo sigue haciendo, un papel fundamental en casi todos los aspectos de la sociedad moderna, al dar origen a los diversos productos que otorgan bienestar y comodidad al ser humano. Resultan innumerables los beneficios que proporcionan día a día el avance de la ciencia y el desarrollo industrial. Hasta hace algunos años no se consideraba que el desarrollo tecnológico implicaba necesariamente un alto costo ambiental, en otras palabras, no se tenía en cuenta la posibilidad de agotamiento de los recursos naturales empleados como materia prima de los procesos de producción, ni la inadecuada disposición de desechos de manera indiscriminada al aire, agua y suelo. No sólo la industria química se ve involucrada en esta problemática, las industrias farmacéutica, metalúrgica, papelera, agroquímica, así como también el transporte y la producción de energía la acompañan.

Hacia fines de la segunda guerra mundial, cuando la demanda de productos químicos creció significativamente, se fue instalando poco a poco en la sociedad una conciencia ecológica derivada de la aparición de los efectos de la emisión de contaminantes a la atmósfera y recursos hídricos. De esta manera, en los años '90 comenzaron a surgir estudios y normativas con el objetivo de prevenir la generación de contaminantes, imponer límites en la emisión de los mismos, controlar los procesos llevados a cabo por parte de las industrias y si fuera necesario optimizar dichos procesos [1]. Además se han desarrollado programas activos para promover y difundir, el conocimiento y la práctica de todas las cuestiones referidas al diseño de nuevos procesos más benignos con la humanidad y su entorno [2].

En este contexto, ha surgido el concepto de Química Verde, consolidado por Paul Anastas y John Warner, como una alternativa para aumentar la seguridad, el desempeño y la eficiencia de los productos y los procesos. Por tal motivo se trata de un abordaje de investigación, desarrollo e implementación de la Química y sus interfaces, que proporciona una continua innovación científica y tecnológica.

La Química Verde puede definirse como la Química que utiliza de manera eficiente la materia prima, elimina la generación de residuos y evita el uso de reactivos y solventes



tóxicos o peligrosos, en la producción y aplicación de productos químicos [3]. Su principal objetivo es realizar nuevos procesos químicos o convertir los ya existentes en procesos ambientalmente amigables [4]. El desarrollo de tecnologías limpias resulta indispensable en esta instancia. Prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, evitar el uso indiscriminado de materias primas no renovables, así como el empleo de materiales peligrosos y aumentar los procesos de reciclaje, permitirá optimizar la sustentabilidad mejorando las condiciones del medioambiente.

Desde el punto de vista teórico, Barry M. Trost propuso el concepto de Economía Atómica, el cual describe la conversión eficiente de todos los átomos implicados en un proceso, definiendo un proceso químico ideal como aquel en el cual el número de átomos ingresados y finales es el mismo [5]. Por otro lado, desde un punto de vista más práctico, Roger A. Sheldon introdujo el de Factor E para dar una idea de la cantidad de producto de desecho respecto al producto deseado [6]. Este se define como el cociente de la masa de residuo producido y la masa de producto deseado obtenido teniendo en cuenta los reactivos utilizados y las pérdidas de disolvente (el agua en general es excluida). Cuanto mayor es el valor del factor E, mayor es el impacto ambiental generado en el proceso, de manera contraria, un valor cercano a cero representaría un proceso ideal.

Es así como se construyeron las bases de una nueva manera de pensar la Química y desarrollar una medida del grado de sustentabilidad de los productos y los procesos alternativos. El concepto de Química Verde se ha adoptado a nivel mundial y actualmente presenta un fuerte impacto sobre todos los sectores de la industria, desde el espacio aéreo, automóvil, cosmética, electrónica, energía, productos para el hogar, productos farmacéuticos, agricultura, entre otros [7–11].

### 1.2 Principios de la Química Verde

En 1998 Anastas y Warner enunciaron los Doce Principios de la Química Verde proporcionando así un marco para diseñar y desarrollar nuevos procesos y sistemas más amigables con el ambiente, considerando factores medioambientales, sociales y económicos [12]. Estas reglas de diseño describen el uso eficiente de la energía, la reducción

de riesgos, la minimización de residuos y el uso de fuentes renovables. A continuación, se detallan cada uno de ellos:

**1. Prevención de residuos:** es preferible prevenir la formación de residuos en lugar de tratarlos una vez formados. Debe tenerse en cuenta que los residuos producidos deberán tratarse previamente a ser desechados debido a su toxicidad y peligrosidad, de modo que resultará ambientalmente seguro si se pudiera evitar su producción.

**2. Economía atómica:** se deben diseñar métodos de síntesis de modo de maximizar la incorporación de todos los materiales usados durante el proceso dentro del producto final. Un ejemplo que representa claramente este principio es el desarrollo de una nueva ruta de síntesis del ibuprofeno la cual consta de menos pasos que la original y termina por incluir en el producto un mayor porcentaje de los átomos de los reactivos [13]. De esta manera, se evita la producción de cientos de miles de kilogramos de productos químicos secundarios al año.

**3. Uso de metodologías que generen productos de toxicidad reducida:** siempre que sea posible, utilizar métodos sintéticos que usen y generen sustancias de baja toxicidad, y bajo impacto ambiental. Por ejemplo, el cumeno (isopropilbenceno) se encuentra en el petróleo y en algunos de sus derivados, y se utiliza en la síntesis de detergentes, fenol y acetona. Aproximadamente 7 millones de toneladas son producidas anualmente. Su síntesis tradicional se basa en la alquilación de benceno con propeno usando ácido fosfórico o cloruro de aluminio como catalizador. Ambos catalizadores son corrosivos y se encuentran categorizados como residuos peligrosos. El reemplazo de esta ruta sintética por una que utilice una zeolita como catalizador del proceso, introdujo notables ventajas ambientales como son el uso de un compuesto inerte para acelerar el proceso, la producción de menor cantidad de residuos y el menor requerimiento energético para llevarlo a cabo [14].

**4. Generación de productos eficaces de baja toxicidad:** los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia de su función a la vez que presentan una

escasa toxicidad. Este principio pretende minimizar el peligro al que son expuestos los trabajadores que manejan productos químicos en las plantas de fabricación y prevenir la descarga accidental de sustancias químicas perjudiciales a causa de escapes o explosiones.

**5. Reducción del uso de sustancias auxiliares:** se debe evitar, reemplazar o minimizar el uso de sustancias auxiliares como solventes, reactivos de separación, entre otros. En caso de ser utilizados deberán ser inocuos. El uso en grandes cantidades de solventes como tetracloruro de carbono, cloroformo y percloroetileno (ampliamente utilizados a nivel industrial) resulta perjudicial para la salud e incluso pueden generar explosiones o incendios. Es por esto que se busca reemplazarlos por otros más seguros como el agua o el dióxido de carbono en condiciones supercríticas.

**6. Minimizar el consumo energético:** el uso de energía debe ser reducido, minimizando el impacto ambiental y económico. De ser posible las síntesis deben realizarse a presión atmosférica y temperatura ambiente. El reemplazo de las energías no renovables por aquellas que sí lo son, el aprovechamiento de la biomasa y el empleo de combustibles obtenidos a partir de residuos, contribuirá positivamente a mejorar la eficiencia energética.

**7. Utilización de materia prima renovable:** siempre que sea técnica y económicamente viable, la materia prima y la energía usadas deben provenir de una fuente renovable. Como ejemplo se puede mencionar la síntesis propuesta por Draths y Frost para la obtención de ácido adípico y catecol [15]. Aquí se emplea la biocatálisis en un paso simple de síntesis a partir de D-glucosa, a diferencia del método tradicional que parte de benceno obtenido de una fuente no renovable como es el petróleo.

**8. Evitar las derivatizaciones innecesarias:** se debe evitar la formación de derivados como grupos de bloqueo o de protección- desprotección. Por ejemplo, la biocatálisis permite una síntesis simple y efectiva del ácido 6-aminopenicilánico (compuesto químico que forma el núcleo fundamental de la molécula de los antibióticos del grupo de las penicilinas) sin la necesidad de llevar a cabo los pasos de protección/desprotección [16].

**9. Potenciación de la catálisis:** se deberán emplear catalizadores selectivos y reutilizables en lugar de reactivos estequiométricos. La catálisis es una herramienta fundamental para disminuir los requerimientos energéticos del proceso, elevar el rendimiento y la selectividad, minimizar la formación de productos secundarios y de grandes cantidades de residuos.

**10. Generación de productos biodegradables:** los productos químicos deben ser diseñados para que se degraden en productos inocuos cuando sean eliminados y de este modo, no persistan en el ambiente. Un ejemplo aplicable a este principio es el problema ambiental existente debido a la durabilidad de polímeros por un período prolongado de tiempo. Como resultado de este, se ha puesto especial atención en el desarrollo de polímeros biodegradables. Los polihidroxialcanoatos (PHAs) naturales son poliésteres microbianos sintetizados enzimáticamente por una bacteria y que son utilizados en diferentes campos (medicina, alimentos, entre otros) [17].

**11. Desarrollar metodologías analíticas para el monitoreo en tiempo real:** los procesos deben ser monitoreados con el fin de evitar la formación de sustancias peligrosas. Este principio propone el análisis de una muestra en tiempo real sin un pretratamiento, el cual generaría desechos.

**12 Minimizar el potencial de accidentes químicos:** los materiales empleados en un proceso químico deben ser escogidos de manera de minimizar riesgos y accidentes incluyendo emanaciones, explosiones e incendios. Es necesario identificar y evaluar todos los peligros (toxicidad, inflamabilidad) a la hora de diseñar procesos, de manera de prevenir accidentes.

La aplicación de todos los principios en simultáneo es difícil de conseguir, sin embargo, al llevar a cabo un proceso se debería tratar de cumplir con la mayor cantidad de ellos en cada una de las etapas del mismo.

## 2. Catálisis y catalizadores

### 2.1 Historia, definiciones y consideraciones generales en catálisis

Los procesos catalíticos cotidianos como la producción de cerveza o vino mediante la fermentación de azúcar y el empleo de enzimas para llevarlos a cabo, son conocidos y usados inconscientemente desde la antigüedad, aunque no eran clasificados por su nombre técnico. A pesar de esto, el desarrollo científico sistemático de la catálisis sólo comenzó hace unos 200 años y su importancia ha crecido hasta la actualidad.

Los primeros informes científicos respecto al tema surgieron alrededor de 1800 con Joseph Priestly y Martinus Van Marum, quienes estudiaron la deshidrogenación de alcohol etílico sobre catalizadores metálicos y propusieron que dichos catalizadores sólo suministraban calor para la reacción. Poco tiempo después, se desarrollaron variedad de experimentos que formarían parte de la construcción del conocimiento alrededor de este tema. En 1813 Louis Jacques Thénard informó que el amoníaco se descompone para dar hidrógeno y nitrógeno cuando se pasa sobre metales al rojo vivo. Un año después Kirchhoff ensayó la hidrólisis de almidón catalizada por ácidos, lo cual resultó en uno de los primeros ejemplos de catálisis homogénea. En 1817 la catálisis heterogénea fue observada por Humphrey Davy, quien encontró que un hilo de platino calentado podía producir la combinación de aire y gas de carbón ( $\text{CO}$  y  $\text{H}_2$ ) sin la acción de una llama. En 1824, Henry fue el primero en reportar un ejemplo de envenenamiento de un catalizador: el etileno inhibía la reacción entre hidrógeno y oxígeno sobre platino [18].

Berzelius fue quien introdujo el término “catálisis” en 1836 y lo definió como cualquier sustancia que, con su mera presencia, provoca reacciones químicas que de otro modo no ocurrirían [19]. Además, propuso la existencia de una fuerza catalítica responsable para que la catálisis se produzca ya que los cuerpos se descomponían por acción de esta fuerza. Varios años después, con el desarrollo de más conocimiento empírico alrededor de este tema, en 1895 Ostwald introdujo una definición de catalizador que aún hoy se acepta: una sustancia que acelera una reacción química sin afectar la posición del equilibrio. Finalmente, en 1981, la IUPAC formalizó que un catalizador es aquella sustancia que incrementa la velocidad de la reacción sin alterar la energía estándar libre de Gibbs, el

proceso se denomina catálisis y la reacción en la que está involucrado un catalizador se denomina reacción catalizada.

Actualmente, la catálisis juega un papel clave a nivel industrial ya que aproximadamente el 85-90% de los productos de la industria química se fabrican a través de procesos catalíticos. Un catalizador ofrece un mecanismo alternativo, energéticamente favorable a la reacción no catalizada, permitiendo que los procesos se lleven a cabo bajo condiciones viables de presión y temperatura. La industria petroquímica [20], farmacéutica y biotecnológica [21, 22], de los materiales [23], agrícola [24], industrial [25] y de energía [26] han progresado significativamente gracias a la introducción de la catálisis en sus procesos.

Desde el punto de vista químico, un catalizador es capaz de modificar la velocidad de una determinada reacción, acelerando o retardando el proceso de dicha transformación. Los catalizadores negativos o inhibidores, tienen la capacidad de disminuir la velocidad de una reacción. La industria los utiliza para limitar la formación de reacciones secundarias. Por otro lado, los catalizadores positivos o promotores, trabajan en sentido contrario que los anteriores, es decir, aumentando la velocidad de una reacción. Es importante considerar que un catalizador cumplirá su función siempre que la reacción sea termodinámicamente favorable: actuará en la cinética de la misma, modificando el camino energético entre los reactivos y los productos. Este proceso suele involucrar la participación de un intermediario. La barrera de energía de activación necesaria para su formación, resultará menor a la requerida por los reactivos para dar lugar a los productos en ausencia del catalizador. En la Figura 1 se muestra un diagrama de energía en función del avance de una reacción, la cual transcurre con una energía de activación  $E_a$  (curva roja) cuando no se utiliza catalizador y  $E_a'$  (curva azul) cuando sí está presente. Como lo hemos descrito, en el segundo caso la barrera energética necesaria para la formación del intermediario es menor que en el primero, es decir,  $E_a' < E_a$ .

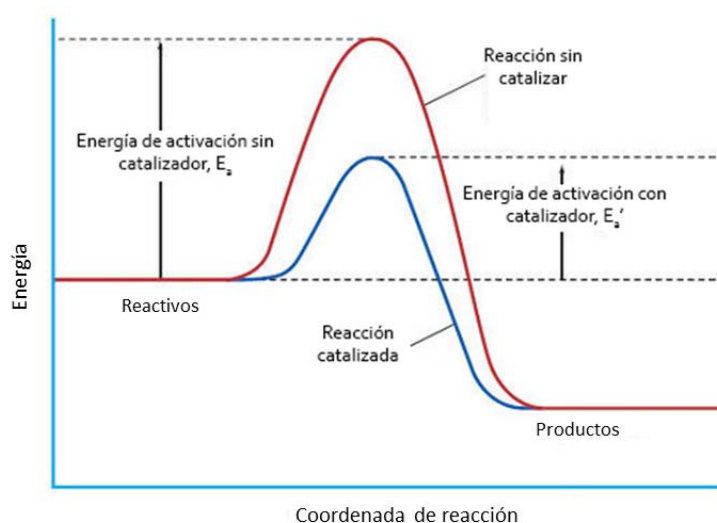


Figura 1. Cambios de energía potencial durante el avance de una reacción en presencia de catalizador

Tradicionalmente, la catálisis se clasifica según la naturaleza química del medio de reacción y el número de fases presentes en el sistema. Es así como encontraremos la biocatálisis, la catálisis homogénea y heterogénea [27].

La biocatálisis utiliza enzimas, enzimas aisladas o células enteras como catalizadores. Una enzima puede completar 100.000 ciclos catalíticos en un segundo mientras que un catalizador homogéneo o heterogéneo genera como máximo de 100 a 10000 ciclos por hora. La velocidad de acción no es la única ventaja, las enzimas pueden convertir un reactivo específico en un producto específico y funcionan a temperaturas y condiciones de pH suaves, pudiendo utilizarse en medios acuosos. La principal desventaja que presentan estos procesos, se debe a la poca estabilidad de estos biocatalizadores en algunos medios o condiciones de reacción, debido al proceso de desnaturalización.

En la catálisis homogénea, la mezcla de reacción y el catalizador se encuentran en la misma fase líquida o gaseosa, lo cual presenta ventajas y desventajas. Por un lado, el contacto entre las moléculas de reactivo con las de catalizador resulta muy eficiente, siendo este un aspecto positivo desde el punto de vista de la selectividad hacia la obtención del producto deseado. Además, esta forma de operación contribuye para que el



envenenamiento del catalizador generalmente no ocurra. Sin embargo, que el producto y el catalizador se encuentren en la misma fase al finalizar la reacción, conlleva a procesos de aislamiento del producto del medio de reacción más difíciles y costosos. Respecto a su mecanismo, se sabe que el catalizador reacciona con el/los sustrato/s, dando lugar a un intermediario que cambia el mecanismo de la reacción; finalmente, en el momento en que el producto se forma, el catalizador se regenera quedando libre en el medio de reacción para seguir participando de otros mecanismos.

En el caso de la catálisis heterogénea, la mezcla de reacción y el catalizador se encuentran en distintas fases. En general, se tiene de dos tipos: sólido/líquido o sólido/gas, donde el catalizador es sólido y los reactivos son líquidos o gaseosos respectivamente. En las reacciones que transcurren mediante este tipo de catálisis, el catalizador proporciona una superficie en la cual al menos uno de los reactivos es adsorbido temporalmente, los enlaces del sustrato son debilitados por adsorción o quimisorción, la energía de activación disminuye, se generan nuevos enlaces y una vez formados los productos, estos se desorben del catalizador quedando libre para seguir actuando. Debido a este mecanismo, el catalizador puede desactivarse por envenenamiento de alguna sustancia que se deposita en su superficie. Las ventajas de utilizar procesos catalizados en forma heterogénea, tienen que ver con la estabilidad y facilidad de recuperación del catalizador empleado del medio de reacción: favorece la purificación de los productos y permite operar procesos múltiples y/o continuos.

Si bien la catálisis homogénea y heterogénea son ampliamente utilizadas en la industria para la producción de compuestos químicos, esta última presenta notables ventajas como son la fácil separación de los productos del medio de reacción, la recuperación y reuso del catalizador, lo que se traduce en una menor generación de residuos y por lo tanto una reducción del Factor E asociado al proceso. Las reacciones catalizadas en forma heterogénea suelen recurrir al empleo de compuestos catalíticamente activos dispersados o inmovilizados en soportes adecuados. En este sentido, el catalizador estará compuesto por una fase activa y un soporte, y deberá ser de fácil almacenamiento y manipulación. El soporte es la matriz sobre la cual se deposita la fase activa y es el responsable de optimizar las propiedades catalíticas de la misma. Cuando el soporte es de

naturaleza inerte, la fase activa es la responsable de la actividad catalítica del proceso en sí, puede tratarse de una o un conjunto de fases y se caracteriza porque ella sola puede llevar a cabo la reacción estudiada en las condiciones de reacción establecidas.

La necesidad de desarrollar tecnologías limpias, ha generado que muchos procesos hayan sido modificados para reducir la generación de desechos nocivos para el ambiente. Una de las claves para modificar los procesos existentes o desarrollar nuevos, es el reemplazo de las reacciones estequiométricas por reacciones catalizadas, tal como lo propone la Química Verde. En este contexto, el diseño de un catalizador requiere la consideración de varios factores. Un catalizador debe presentar buena actividad, es decir, que la velocidad de la reacción aumente considerablemente respecto a la presentada sin catalizador, en las mismas condiciones de síntesis. Además, debe ser selectivo para que favorezca el rendimiento hacia una determinada especie entre un conjunto de productos de reacción, estable química, mecánica y térmicamente, de modo que mantenga sus cualidades durante un tiempo de uso suficientemente prolongado con el objetivo de poder aplicarlo a escala industrial, sea resistente a la abrasión y permita la adecuada transferencia de masa y de calor durante el transcurso de la reacción química. Por otro lado, debe ser reproducible en su preparación y poder regenerarse si ha sufrido envenenamiento o desactivación. Por supuesto que no hay que olvidar que la preparación del mismo debe ser factible desde el punto de vista tecnológico y económico.

### 2.2 Catalizadores sólidos ácidos

Una gran cantidad de fármacos y agroquímicos son sintetizados mediante reacciones catalizadas por ácidos tales como ácidos inorgánicos u orgánicos en fase líquida homogénea (ácido sulfúrico, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico y ácido *p*-toluensulfónico) y sistemas heterogéneos constituidos por ácidos inorgánicos soportados. Las reacciones de hidratación-deshidratación, esterificación, hidrólisis, isomerización, alquilación, son algunos ejemplos [28–30].

Una de las principales desventajas del empleo de este tipo de catalizadores está relacionada con los problemas generados por la corrosión. Por este motivo, la industria

debe utilizar materiales más costosos para la construcción de reactores, una vez finalizada la reacción las trazas de catalizador deben removerse mediante neutralización, luego efectuar lavados y finalmente tratar los residuos generados a lo largo del proceso para evitar problemas de contaminación. Todo esto implica el uso de grandes cantidades de reactivos y el aumento de los costos adicionales relacionados con ellos.

Con el objetivo de desarrollar procesos eco-eficientes, en muchos casos se ha optado por reemplazar los clásicos catalizadores ácidos corrosivos, por catalizadores ácidos sólidos. El empleo de estos últimos, presenta ventajas significativas en cuanto a que facilita la separación de los catalizadores de la mezcla de reacción y evita la etapa de neutralización, disminuyendo así los costos de procesamiento y la gran cantidad de desechos químicos que se producen. Algunos catalizadores ácidos sólidos utilizados extensamente, son las resinas de intercambio iónico, las zeolitas, los óxidos metálicos sulfatados y los ácidos de Lewis o Brönsted inmovilizados [31]. En particular, la catálisis que emplea heteropoliácidos (HPAs) es un campo de gran interés y en continuo crecimiento ya que han sido evaluados a escala de laboratorio como catalizadores en una amplia variedad de reacciones y también en varios procesos industriales. Los HPAs presentan diversas ventajas: poseen una fuerza ácida en la región de los superácidos, acidez del tipo Brönsted, presentan una alta solubilidad en solventes polares y una estabilidad térmica relativamente alta en estado sólido [32]. Además pueden utilizarse en catálisis heterogénea y homogénea, en forma másica o soportados sobre sólidos de diferente naturaleza química (sílice, alúmina, titania, circonia, carbón activado y polímeros) [33]. Por todos estos aspectos positivos, resultan económica y ecológicamente atractivos.

### 2.3 Heteropoliácidos (HPAs)

#### 2.3.1 Definiciones

Los heteropoliácidos (HPAs) constituyen una enorme familia de clusters inorgánicos con diversidad estructural respecto a su simetría y tamaño. Su fuerte acidez, acercándose a la región superácida, los hace especialmente atractivos para ser utilizados como

catalizadores sólidos ácidos en el campo de la Química, Ciencia de los materiales, Medicina y Catálisis.

Berzelius fue el pionero en este campo descubriendo el fosfomolibdato de amonio  $(\text{NH}_4)_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$  en 1826 [34]. Posteriormente, en 1848, Svanberg y Struve introdujeron este compuesto en la Química Analítica como reactivo para la determinación de fósforo. Unos años después se determinó con precisión la composición analítica de un heteropoliácido con los descubrimientos de los ácidos silicowolfrámicos y sus sales derivadas. Sin embargo, la estructura de los HPAs fue un misterio durante más de un siglo desde su descubrimiento. En 1933 Keggin fue quien determinó la estructura del anión  $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  mediante difracción de rayos X [35]. Años posteriores fueron descubiertas otras estructuras fundamentales, se determinó su Química y su potencial aplicación como catalizadores. A partir de la década de los '90 y gracias a las nuevas rutas sintéticas que se fueron desarrollando, el número de estructuras con nuevos tipos de polianiones se incrementó de manera notable. Sin embargo, el verdadero precursor de la expansión de la Química de los HPAs y los polioxometalatos (POMs) fue el trabajo seminal realizado por Michael T. Pope, viéndose el mismo reflejado en la publicación de libros y revistas científicas [36]. Con todo ello, los POMs se consideran uno de los campos de mayor interés y progresión dentro de la Química Inorgánica.

Los POMs se forman a partir de la condensación de unidades poliédricas  $\text{MO}_x$ , donde el número de coordinación de los centros metálicos oscila entre 4 y 7, y el octaedro es la geometría que se adopta con mayor frecuencia. Las unidades  $\text{MO}_x$  condensan compartiendo vértices o aristas, y de manera excepcional caras, dando lugar a clústeres de alta densidad. Todos los poliedros muestran algún grado de distorsión debido a los orbitales d que forman parte del enlace M-O. Cada metal localizado en un entorno  $\text{MO}_x$  se desplaza hacia átomos de oxígeno terminales como resultado del enlace  $\pi$  M-O.

Una vasta bibliografía sobre estos compuestos ha contribuido a varias nomenclaturas para describir todo el grupo, incluyendo: polioxometalatos, polioxoaniones [37], grupos de aniones de oxígeno de metales de transición temprana [38] y oxigenadores metálicos [39]. De acuerdo con las diferencias en sus estructuras, los POMs se dividen en dos grupos principales: los isopolioxometalatos y los heteropolioxometalatos [40]. En ambos

casos, su estructura puede describirse como un ensamble de poliedros de coordinación a través de uno o más ligandos oxo o hidroxilo.

La estructura de los isopolioxometalatos resulta de la condensación en medio ácido de oxoaniones  $\text{MO}_4^{n-}$ , eliminación de moléculas de agua y la formación de enlaces oxo entre los átomos metálicos M y los átomos de oxígeno. Así, este grupo de compuestos queda definido por la fórmula  $[\text{M}_m\text{O}_n]^{p-}$ , donde M es un metal de transición como por ejemplo V, Mo, Ta, Nb o W. La estructura más relevante, sencilla y simétrica fue reportada en 1950 y es la estructura de Lindqvist  $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$  tal como se observa en la Figura 2. Está dada por la fusión de seis octaedros compartiendo un vértice común definido por un átomo de oxígeno que se encuentra enlazado a los seis centros metálicos. Otras conocidas son  $[\text{Tb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ ,  $[\text{Mo}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ ,  $[\text{W}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ , donde el metal presenta una configuración  $d^0$ , es decir, son aniones totalmente oxidados.

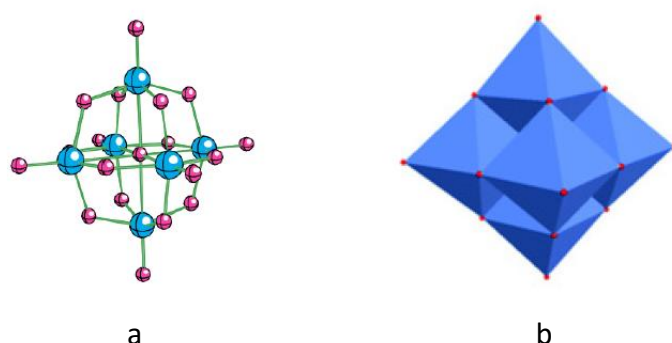


Figura 2. Estructura Lindqvist en el anión  $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ : representación atómica (a) y representación poliédrica (b)

Por su parte, los heteropolioxometalatos corresponden a la fórmula  $[\text{X}_y\text{M}_m\text{O}_n]^{q-}$  donde M es un metal de transición tal como lo referimos para el grupo anterior y X un heteroátomo como boro, silicio, fósforo o germanio. Estos polianiones resultan de la asociación de los oxoaniones formados por los metales de transición y aquel formado por el heteroátomo, dando lugar a una especie mixta en donde el heteroátomo se encuentra en el centro de la estructura. De acuerdo al polianión del que se parte, existen diferentes

estructuras de polioxometalatos resultantes, en las cuales el poliedro central que determina la simetría del polianión puede ser tetraédrico, octaédrico o icosaédrico. La Figura 3 muestra algunas estructuras de POM clásicas en representaciones de poliedros.

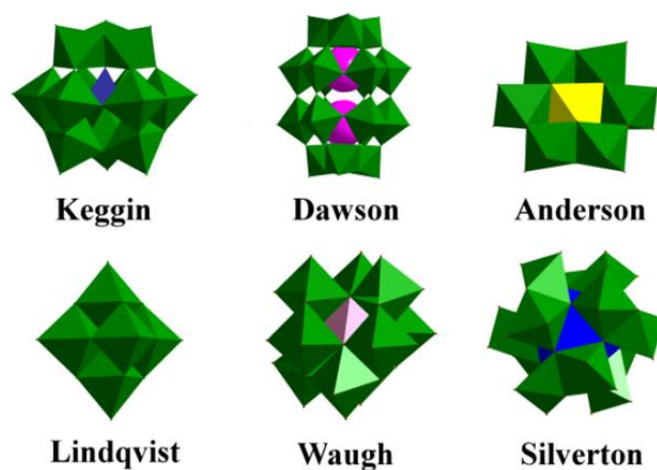


Figura 3. Representación poliédrica de diferentes estructuras de POMs

A pesar de la amplia variedad de estructuras, la mayoría de los POMs tienen algunas características comunes: son estructuras de gran tamaño y simetría, poseen normalmente cargas elevadas y estabilidad térmica relativamente alta [41]. Su formación es muy sensible a la concentración de los reactivos, pH, fuerza iónica, presencia de contraiones en el medio y a la temperatura de reacción. Además, es habitual que varias especies de POMs coexistan en disolución a un pH dado. Las especies que contienen contraiones alcalinos suelen ser solubles en agua, mientras que las especies que contienen contraiones orgánicos son solubles en disolventes de su misma naturaleza. Los POMs se pueden emplear como ligandos inorgánicos debido a su gran capacidad para coordinar cationes, aniones o moléculas neutras con los oxígenos terminales ubicados en su superficie.

## 2.3.2 Estructura tipo Keggin

### 2.3.2.1 Generalidades

La estructura Keggin ha sido estudiada ampliamente ya que es la geometría que se adopta con mayor frecuencia, presenta una elevada estabilidad térmica, su preparación es sencilla y de bajo costo. Los heteropolianiones Keggin se representan con la fórmula  $[XM_{12}O_{40}]^{(n-8)}$  donde X es el átomo central que puede ser B (III), Ge (IV), Si (IV), P (V) o metales de transición como Cu, Fe, Co, n su valencia y M es el ion metálico Mo (VI) o W (VI). Los iones M (VI) pueden ser sustituidos por otros iones metálicos, por ejemplo, V (III), V (IV) y V (V), Co (II) y Co (III), Zn (II), Fe (III) [42].

En la Figura 4 se representa la estructura primaria del heteropolianión. Esta consiste en un tetraedro  $XO_4$  rodeado por una red compacta de doce octaedros  $MO_6$ . Estos octaedros están organizados en cuatro grupos  $M_3O_{13}$  llamados tríadas, cada uno de ellos formados por tres de esos octaedros fusionados por las aristas, con un vértice en común, que es también el vértice del tetraedro central [43].

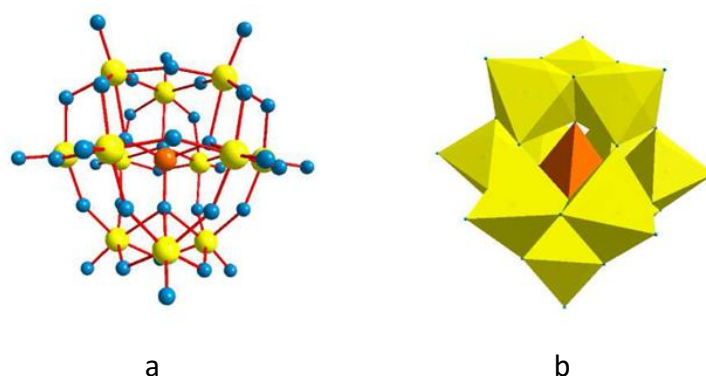


Figura 4. Estructura de un heteropolianión Keggin  $[XM_{12}O_{40}]^{(n-8)}$ : representación atómica (a) y representación poliédrica (b)

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear de  $^{17}O$  ha sido de gran ayuda para determinar la existencia de cuatro tipos de oxígenos en la estructura primaria del

heteropolianión Keggin [44]. En la Figura 5 se muestran cada uno de ellos: oxígenos terminales (Ot), oxígenos puentes dentro de una misma triada (Oc), oxígenos puentes entre distintas triadas (Ob) y oxígenos puentes entre las triadas y el tetraedro central (Oa).

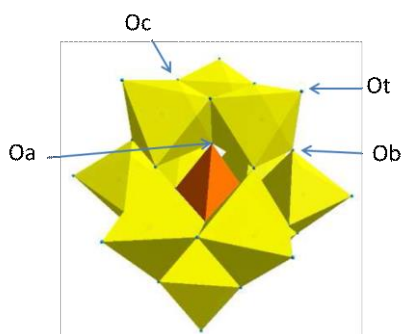


Figura 5. Tipos de oxígenos en la estructura Keggin

La estructura secundaria corresponde al arreglo tridimensional de estos polianiones, los contraiones, moléculas de agua y otras moléculas que pueden estar presentes en el cristal. La presencia de agua influye en la estructura cristalina del heteropolianión y la acidez [45]. En presencia de  $H^+$  se forman especies  $H_5O_2^+$ , las cuales pueden unirse a cuatro polianiones a través de los oxígenos terminales (Figura 6) [46]. El agua de cristalización puede eliminarse progresivamente por tratamiento térmico obteniendo el sólido completamente deshidratado a temperaturas entre 350 y 500 °C [43]. En el estado anhidro, los protones ácidos están asociados con átomos de oxígeno de la estructura primaria de la unidad Keggin. Tanto la forma hidratada como la anhidra, pueden resultar activas en reacciones catalizadas por ácidos.



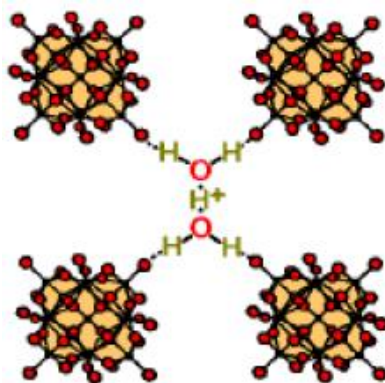


Figura 6. Estructura secundaria formada entre  $\text{H}_5\text{O}_2^+$  y los polianiones

Finalmente, la estructura terciaria es la estructura resultante del ensamblado de las estructuras secundarias, las que dan lugar a la formación de partículas sólidas, que pueden incluir moléculas de agua u otro solvente. Con la estructura terciaria están relacionadas las propiedades estructurales y morfológicas, tales como el tamaño de las partículas, la distribución de protones, el área específica y el tamaño de poro.

La Figura 7 muestra los tres niveles de organización que se han descrito.

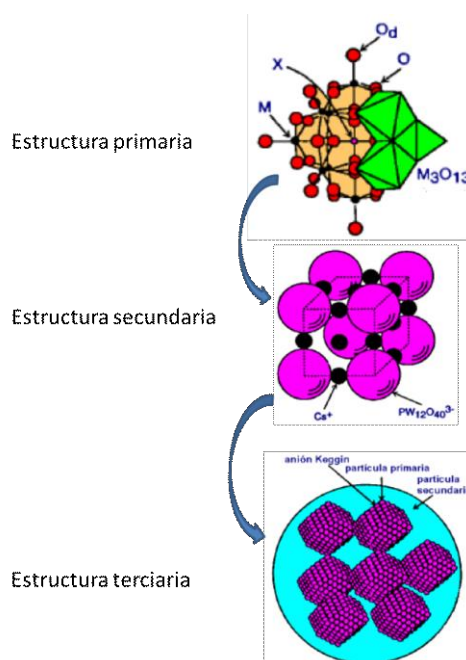


Figura 7. Estructura primaria, secundaria y terciaria del anión Keggin

En 1970, Baker y Figgis [47] postularon la existencia de cinco isómeros de la estructura Keggin. Se denominan  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ , y cada una de ellas se muestra en la Figura 8. La estructura más estable corresponde al isómero  $\alpha$ , el cual presenta una simetría  $T_d$ . Los otros isómeros son menos frecuentes y se producen por rotaciones sucesivas de 60 grados de un grupo  $M_3O_{13}$ , alrededor de un eje de orden tres ( $C_3$ ). Es decir, el isómero  $\beta$  resulta de girar  $60^\circ$  una de las triadas  $M_3O_{13}$  que comparten aristas. La simetría total del anión pasa de  $T_d$  a  $C_{3v}$  [48]. Esta nueva configuración resulta menos estable respecto a la estructura  $\alpha$  ya que la nueva unión entre el grupo rotado y el anión presenta una menor separación entre los átomos de wolframio (de 3,65 Å a 3,72 Å) y ángulos menores de enlace (de  $145^\circ$  a  $155^\circ$ ), favoreciendo repulsiones coulombianas [40].

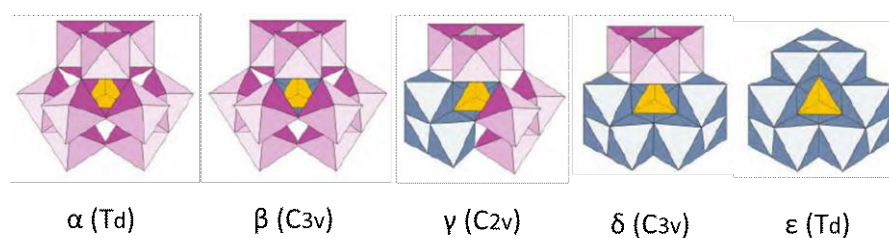


Figura 8. Isómeros de la estructura Keggin

Los polioxometalatos lacunares son una subclase importante de POMs y resultan atractivos para ser estudiados debido a las propiedades que presentan como por ejemplo, su multidentidad, rigidez, estabilidad térmica y oxidativa. Cuando una solución acuosa de la unidad Keggin original  $[XM_{12}O_{40}]^{(n-8)-}$  es llevada a pH 4-5 es posible remover un grupo MO para dar lugar a la especie monolacunar  $[XM_{11}O_{39}]^{(n+4)-}$  [49]. De manera análoga, al tratar la solución a pH > 6 se formará la especie dilacunar  $[XM_{10}O_{36}]^{(n+5)-}$ . Las estructuras lacunares dependen principalmente del número de vacantes generadas en la estructura saturada. En la Figura 9 se observan algunas de ellas.

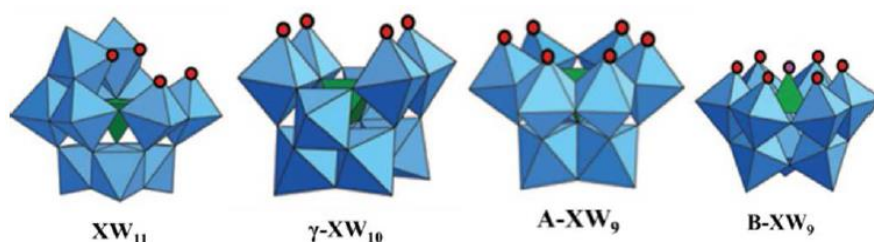


Figura 9. Diferentes tipos de estructuras lacunares derivadas de la unidad Keggin saturada

### 2.3.2.2 Propiedades

#### 2.3.2.2.1 Acidez

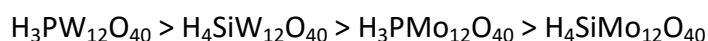
Los heteropoliácidos son los ácidos que forman los heteropolianiones cuando se conjugan con protones. La carga negativa del heteropolianión se encuentra distribuida sobre la gran cantidad de átomos que lo constituyen, motivo por el cual los HPAs presentan una baja densidad de carga sobre la superficie de su estructura primaria. Este fenómeno, sumado a la presencia de los dobles enlaces  $M=O$  que polarizan la carga negativa de los O hacia los átomos metálicos positivos del interior de la estructura, conllevan a que los protones presenten una gran movilidad, la estructura aniónica se encuentre muy estabilizada y por ende que el heteropolianión presente una acidez Brönsted relativamente alta [50]. En estado sólido, dicha acidez resulta mayor que la del  $H_2SO_4$  y  $H_3PO_4$  soportado en sílice.

La temperatura programada de desorción de  $NH_3$ , la deshidratación de isopropanol, la titulación potenciométrica y el empleo de indicadores de Hammett son los métodos más ampliamente utilizados para medir la acidez de los HPAs. Estos compuestos en solución acuosa se encuentran completamente disociados presentando una fuerza ácida que depende débilmente de su composición y es mayor que la observada para ácidos minerales fuertes como  $HCl$ ,  $H_2SO_4$ ,  $HNO_3$ ,  $HBr$  y  $HClO_4$  [51]. En particular, los heteropoliácidos son mucho más ácidos que los correspondientes ácidos de sus heteroátomos, por ejemplo,  $H_3PW_{12}O_{40}$  presenta mayor acidez que  $H_3PO_4$ . Esto puede explicarse considerando el gran

tamaño de los heteropolianiones y el elevado número de oxígenos externos disponibles para la deslocalización de la carga del anión. En estado sólido, la fuerza ácida y el número de centros ácidos de los HPAs pueden ser controlados variando la estructura y composición del heteropolianión, la extensión de la hidratación y el pretratamiento térmico a los que fueron expuestos.

Los protones de los HPAs sólidos pueden encontrarse hidratados  $[H(H_2O)^{n+}]$  o no. Los primeros poseen elevada movilidad de modo que conducen protones por la estructura cristalina, de manera contraria, los no hidratados son poco móviles y se localizan en los oxígenos más externos del heteropolianión. De esta manera, la fuerza ácida de los heteropoliaácidos depende del contenido de agua que presentan, debido a la formación de puentes de hidrógeno entre dichas moléculas y los protones de la estructura. Se vio que al disminuir el grado de hidratación del HPA, su fuerza ácida decrece considerablemente [51].

Se ha determinado que los HPAs con W como metal de transición presentan mayor acidez que los que llevan Mo, y aquellos que tienen P como heteroátomo resultan más ácidos que los que tienen Si. En orden decreciente de acidez para los HPAs deshidratados se cumple:



Estudios de  $^{17}O$ -RMN, permitieron establecer la distribución de los protones en los HPAs en solución y en estado sólido. Las distribuciones protónicas para ambos casos se esquematizan en la Figura 10a y b respectivamente. En el primer caso, ocurre principalmente sobre los átomos de oxígeno puente entre dos átomos metálicos [52], los cuales se indican con puntos verdes en la Figura 10a. En cambio, en estado sólido los protones forman parte de la estructura cristalina, interaccionando con polianiones vecinos, a través de los oxígenos más accesibles, es decir, los oxígenos terminales, que son entonces los que se protonan. Estos últimos corresponden a los puntos púrpura de la Figura 10b.

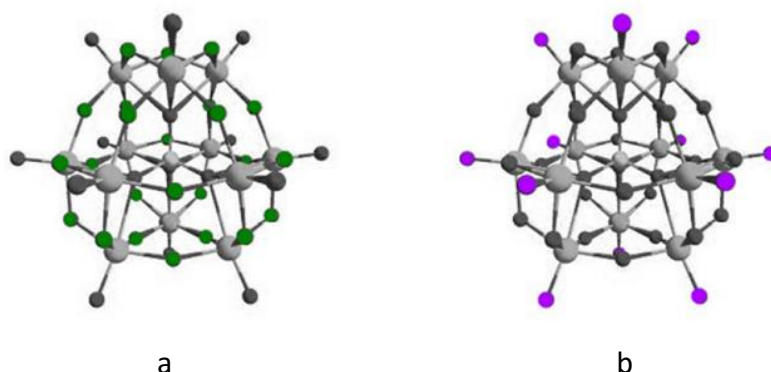
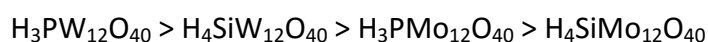


Figura 10. Sitios de interacción con protones en solución (a) y en estado sólido (b)

#### 2.3.2.2.2 Estabilidad térmica

La estabilidad térmica de los HPAs suele determinarse por técnicas de análisis térmico tales como termogravimetría, análisis térmico diferencial, calorimetría diferencial de barrido, en combinación con difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear. De esta manera, se ha comprobado que el proceso de descomposición térmica tiene lugar en varias etapas y se han podido establecer tendencias generales.

En general, los polioxometalatos tipo Keggin son los que presentan mayor estabilidad térmica, la cual depende de los átomos que forman el heteropolianión. Se conoce que la estabilidad térmica decrece en el orden siguiente [53]:



En la Figura 11 se representa la descomposición completa del ácido tungstofosfórico partiendo de la especie hidratada  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 23\text{H}_2\text{O}$  [54]. En primera instancia, hasta los  $100^\circ\text{C}$ , se pierden las moléculas de agua fisisorbida para formar la especie hexahidratada  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Luego, a  $160^\circ\text{C}$  se eliminan las seis restantes dando lugar a la especie anhidra  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  [55]. Por encima de los  $450^\circ\text{C}$ , se pierden 1,5 moléculas de agua de constitución del heteropoliácido en su forma anhidra, produciéndose la fase  $\text{PW}_{12}\text{O}_{38,5}$ . La descomposición completa del heteropoliácido en sus óxidos correspondientes ( $\text{P}_2\text{O}_5$  y  $\text{WO}_3$ )

ocurre por encima de los 500 °C [53]. En particular, la temperatura correspondiente a la pérdida de las moléculas de agua de constitución para  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$  y  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$  son 465, 445, 375 y 350 °C respectivamente [56]. A partir de estos valores, podemos inferir que los polianiones formados por wolframio son más estables que los que contienen molibdeno.

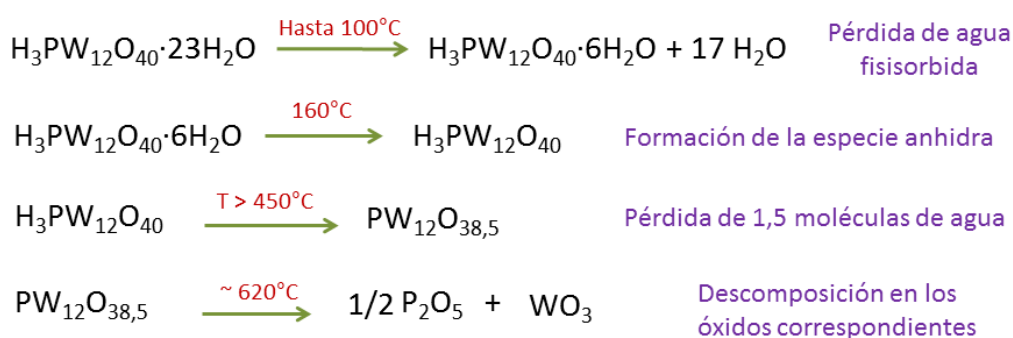


Figura 11. Cambios en la estructura del  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 23\text{H}_2\text{O}$  a diferentes temperaturas

### 2.3.2.2.3 Propiedades redox

Una característica distintiva de los heteropoliconpuestos es su alta reducibilidad, ya que los átomos metálicos suelen encontrarse en su estado de oxidación más alto siendo capaces en general, de actuar como agentes oxidantes. De acuerdo a lo expuesto por Pope y colaboradores [39], los POMs pueden dividirse en dos grupos en función de sus propiedades redox y del número de oxígenos terminales enlazados a cada átomo metálico. Los mono-oxo poseen un oxígeno terminal por cada átomo metálico, corresponden a las estructuras Keggin y Wells-Dawson, se reducen más fácilmente y a menudo en forma reversible, dando lugar a especies con valencias mixtas, conocidas como “heteropolyblues”, que retienen la estructura original de la especie oxidada, lo que los convierte en los más atractivos para procesos de oxidación catalítica [57]. Por su parte, la estructura Dexter-Silverstone entra en el grupo *cis*-dioxo porque posee dos oxígenos terminales en posición *cis* en cada átomo

metálico, se reduce con mayor dificultad y de forma irreversible, generando especies con estructura desconocida.

El proceso de reducción implica pasos de un electrón o más electrones acompañados por protonación, dependiendo del solvente, la acidez de la solución y la carga del polianión. El potencial de reducción de los heteropolianiones decrece según el átomo periférico siguiendo el orden:  $V > Mo > W$  [58, 59]. Además, decrece linealmente con la disminución de la valencia del átomo central o aumento de la carga del heteropolianión. Los potenciales de reducción de los heteropolianiones que contienen Mo y V son altos, y ellos son fácilmente reducidos.

### 2.3.3 Tipos de catálisis heterogénea

La capacidad catalítica de los HPAs másicos, varía según la estructura que estos compuestos presentan. En este contexto, se ha establecido que existen tres mecanismos diferentes de catálisis: reacciones superficiales, reacciones másicas tipo I (pseudo líquidas) y reacciones másicas tipo II [46].

La catálisis superficial es la tradicional catálisis heterogénea. La reacción se lleva a cabo en dos dimensiones: sobre la superficie exterior y en las paredes de los poros del catalizador. De esta manera, la velocidad de reacción será proporcional a la cantidad y fuerza ácida de los sitios accesibles al sustrato. El rendimiento de la reacción será proporcional al área específica del catalizador.

En las reacciones másicas tipo I, el sólido másico forma una fase pseudo líquida donde se lleva a cabo la reacción y luego los productos son desorbidos de la misma [60]. En general ocurren en catálisis ácida y se observa para sistemas gas-sólido y líquido-sólido.

Por su parte, en las tipo II, la reacción tiene lugar en la superficie, pero los protones o electrones involucrados en el proceso difunden a través de todo el volumen del catalizador [61]. Sólo ocurren para reacciones de óxido-reducción. En ambos casos de reacciones másicas, la reacción ocurre en toda la extensión del sólido y su velocidad es proporcional al volumen de catalizador y la cantidad de masa del mismo.

En la Figura 12 se esquematizan los tres mecanismos de catálisis que se han descrito para los POMs:

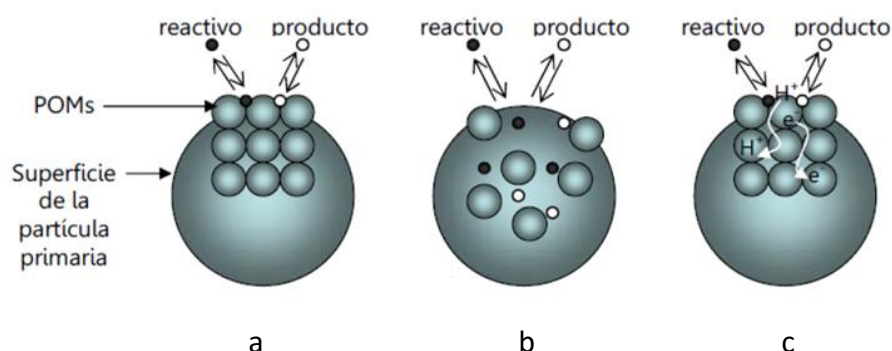


Figura 12. Mecanismos de catálisis: reacción superficial (a), reacción másica tipo I (b) y reacción másica tipo II (c)

#### 2.3.4 Aplicaciones

Los polioxometalatos resultan ampliamente utilizados en diferentes áreas debido a que sus propiedades distintivas les otorgan una gran versatilidad. A continuación, se detallan las aplicaciones más relevantes:

- en el campo de la medicina, el tamaño, carga, capacidad redox y estabilidad a pH fisiológico de los POMs, permite que sean utilizados como antitumorales y antivirales [62]. Además, algunos polioxotungstatos aumentan la efectividad de algunos antibióticos.
- el empleo de POMs para tratamiento de aguas residuales es cada vez más frecuente. Se utilizan aniones de polioxometalatos para la quelación selectiva de especies catiónicas de lantano, actinio y tecnecio, puesto que son estables térmicamente y resistentes a la radiación [63, 64].
- la fabricación de pigmentos, colorantes y tintas a partir de los precipitados estables que forman los POMs con colorantes catiónicos [65] y el blanqueado de la pulpa de madera o papel utilizando polioxometalatos como oxidantes reversibles [66].



- en el campo de los nuevos materiales, por ejemplo, se están desarrollando híbridos orgánicos-inorgánicos formados por una matriz polimérica conductora y un polioxometalato con actividad fotoquímica y electroquímica [67]. Otro ejemplo, es el diseño de materiales basados en POMs con centros luminiscentes orgánicos e inorgánicos [68].
- la catálisis es el campo más amplio de aplicación de los POMs. En particular, se destaca su empleo en reacciones de oxidación [69–71], reacciones para la obtención de biodiesel [72–74] y reacciones ácidas [75, 76].

### 2.3.5 POMs soportados

La principal limitación del empleo de heteropolicompuestos en el campo de la catálisis, es la baja área específica que poseen, la cual es generalmente de unos pocos  $\text{m}^2/\text{g}$  ( $<10$ ). Por este motivo, surge la necesidad de soportarlos, anclarlos o incluirlos en una matriz con mejores propiedades texturales. El catalizador resultante exhibe mayor actividad catalítica que su fase activa sin soportar y puede ser aislado del medio de reacción fácilmente para ser reutilizado, tendiendo así a procesos más benignos con el ambiente.

A lo largo de los años se han estudiado una gran variedad de soportes que resulten adecuados para ser utilizados en la inmovilización de heteropoliácidos. Entre ellos se encuentran sílice [77–81], titania [82, 83], zirconia [84], carbón activado [85, 86], zeolitas [87], alúmina [88, 89], polímeros [90], metal-organic frameworks (MOFs) [91, 92], nanopartículas metálicas [93] y materiales core-shell [94].

Existen diferentes estrategias para llevar a cabo la inmovilización de una fase activa en un soporte. Dependiendo del heteropoliácido que se quiera inmovilizar y del sólido empleado como matriz, se puede optar por utilizar la técnica de intercambio iónico, impregnación, adsorción, encapsulación o inclusión del HPA durante la síntesis del soporte. En todos los casos, es necesario lograr una buena dispersión de la fase activa en el soporte elegido y que este no altere su estabilidad química y térmica. Por su parte, el sólido utilizado como soporte debe presentar un área específica elevada (entre 100 y 1000  $\text{m}^2/\text{g}$ ), poros de

tamaños adecuados y preferentemente debe tener propiedades ácidas o neutras ya que los HPAs no resultan estables en matrices básicas. Respecto a la interacción soporte-fase activa, el anclaje del heteropolicompuesto debe ser firme y estable de modo que el soporte no degrade o reaccione con las especies que se depositen.

El sólido utilizado como soporte es una elección crucial para el desarrollo de un sistema catalítico ya que determinará en gran medida el desempeño del catalizador en cuestión. La acidez y la actividad catalítica del catalizador dependerá del tipo de soporte utilizado, de las condiciones del tratamiento empleado para incorporar la fase activa a la matriz, del tratamiento térmico del material y de la concentración del heteropoliácido en el mismo.

### 2.4 Soportes a base de sílice

#### 2.4.1 Origen de los materiales mesoporosos

El término mesoporoso surgió entre los años 1970 y 1990, en un intento por establecer de manera inequívoca el lenguaje científico apropiado para definir ciertas características de materiales emergentes utilizados en catálisis [95–97]. La IUPAC estableció que los microporos poseen diámetros menores a 2 nm y los macroporos mayores a 50 nm, de modo que definió a los materiales mesoporosos como aquellos que poseen “poros de tamaño intermedio”, el cual está comprendido entre 2 y 50 nm. La catálisis heterogénea y la adsorción eran los campos de aplicación de los sólidos porosos más explorados en la época en la que estas definiciones surgieron. En ambos casos se sigue aprovechando la característica distintiva que la presencia de porosidad le confiere a los sólidos: su elevada área específica. En estas definiciones no se estableció ningún tipo de geometría preferencial de los poros y tampoco la necesidad de que estos se encuentren organizados de una forma particular en el espacio.

El desarrollo de métodos sintéticos que permitiesen la obtención de sólidos porosos inspirados en aquellos encontrados en la naturaleza, tuvo gran repercusión en las últimas décadas del siglo XX [98]. Esta familia de materiales porosos, fundamentalmente formada

por aluminosilicatos, aluminofostatos cristalinos y sus derivados, se obtienen utilizando moléculas que actúan como moldes de los poros. El diseño de zeolitas sintéticas constituye el primer acercamiento a la generación de sistemas porosos organizados obtenidos a través del uso de moldes para formar poros y cuya síntesis fue adecuada para su uso industrial. Si bien las zeolitas presentan aplicaciones diversas en las áreas de adsorción y catálisis, su empleo resulta limitado a moléculas pequeñas dado que el tamaño de sus poros es en general sub-nanométrico. Por este motivo se vio impulsado el desarrollo de sólidos con características similares, cuyos poros fueran de mayor tamaño: los materiales mesoporosos [99, 100]. Las primeras rutas de síntesis reportadas en 1992 por científicos de la compañía Mobil Oil [101] dieron origen a la familia de sílices conocida como M41S (MCM-41, MCM-48, etc.). La preparación de estos materiales se realiza en medio acuoso e involucra la hidrólisis y condensación de un precursor inorgánico en presencia de un surfactante catiónico, el cual da lugar a la formación de los poros. Este último se organiza en arreglos regulares, los poros que se forman a partir de él resultan monodispersos y de mayor tamaño respecto al de las zeolitas (entre 2 y 10 nm, de acuerdo a las condiciones de síntesis). Los sólidos así obtenidos presentan una elevada área específica, alrededor de 1000 m<sup>2</sup>/g. A partir de la síntesis de estos compuestos, el desarrollo de los óxidos mesoporosos creció de manera explosiva debido a sus potenciales aplicaciones. La mayor parte de los esfuerzos fueron dedicados a sintetizar de forma controlada sílice con diferentes estructuras porosas tridimensionales empleando diferentes tipos de agentes moldeantes de poros: surfactantes aniónicos [102] y moldes no iónicos como los copolímeros di y tribloque basados en poli(óxido de etileno) [103]. Entre estos nuevos materiales se destaca la sílice mesoporosa denominada SBA-15, desarrollada por investigadores de la Universidad de Santa Bárbara, utilizando como molde el copolímero tribloque Pluronic P123 [104, 105]. El tamaño de poros y el espesor de las paredes en este material resultaron significativamente mayores que los obtenidos para la familia de las sílices M41S, lo cual repercutió en un creciente interés por el estudio de sistemas similares y de sus posibles aplicaciones. Con el advenimiento de nuevas rutas sintéticas, se desarrollaron también novedosas formas de procesamiento: fibras, esferas, estructuras jerárquicas y monolitos [106–108].

### 2.4.2. Síntesis de materiales mesoporosos: método sol-gel y uso de surfactantes

Un sol se define como una suspensión coloidal de partículas dispersas en un medio líquido y un gel es una estructura tridimensional continua de sólido interconectada con una fase líquida también continua [109]. El método sol-gel representa una gran variedad de rutas sintéticas que permiten obtener materiales meso y macroporosos mediante una etapa intermedia que incluye los estados sol y/o gel. Las condiciones de síntesis son suaves, a temperaturas moderadas y en solventes acuosos u orgánicos.

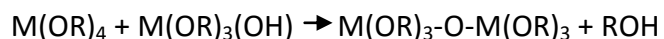
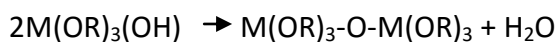
Los materiales sintetizados mediante química sol-gel, se tratan de sólidos metaestables formados en reacciones controladas cinéticamente a partir de precursores moleculares, los cuales constituyen los bloques de construcción del producto final, pudiendo presentar diferentes morfologías tales como fibras, films, xerogeles [109]. Todos los parámetros de reacción tienen una importancia decisiva en la estructura y las propiedades de los materiales resultantes.

La formación de un óxido por el método sol-gel se basa en reacciones que establecen conexiones entre los centros metálicos y por lo tanto generan entidades poliméricas del metal en solución. En primer lugar, ocurre la hidrólisis de un precursor  $MX_4$  (alcóxido), donde M es el elemento del cual se quiere obtener el óxido y X es un anión inorgánico o un grupo  $-OR$ . Esto da lugar a un hidroxocompuesto, tal como se ejemplifica a continuación para el caso de un alcóxido  $M(OR)_4$ :

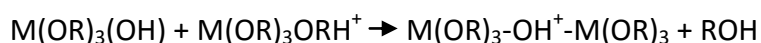


Luego, la especie hidroxilada  $M(OR)_{4-n}(OH)_n$  puede reaccionar con otros centros metálicos hidroxilados o no, dando lugar a reacciones de condensación. Estas especies pueden sufrir:

- Reacciones de oxolación: consisten en la formación de puentes oxo a través de reacciones diferentes en función del grado de hidroxilación de los precursores.



- Reacciones de olación: consisten en la formación de puentes hidroxilo.



En particular, en este trabajo se ha utilizado el precursor de silicio tetraetilortosilicato (TEOS,  $\text{Si(OC}_2\text{H}_5)_4$ ) y su hidrólisis fue llevada a cabo en medio ácido. La polimerización de un alcóxido de silicio normalmente genera un polímero complejo ramificado (*branching*), debido a que el monómero de este precursor ( $\text{Si(OR)}_4$ ) puede ser totalmente hidrolizable dando un monómero tetrafuncional del tipo  $\text{Si(OH)}_4$ , con los cuatro ligandos lábiles para reaccionar:



Un surfactante tiene la capacidad de disminuir la tensión superficial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido. Los surfactantes poseen carácter anfifílico, es decir, tienen una parte de la molécula hidrofílica y otra parte hidrofóbica. El autoensamblado de surfactantes es el proceso por el cual estas moléculas, al superar cierta concentración, se agregan para formar arreglos supramoleculares. Este proceso es espontáneo y está impulsado por interacciones cooperativas de tipo no covalente [110]. La concentración a partir de la cual estas moléculas sufren agregación se denomina concentración micelar crítica. Los arreglos primigenios que se forman a partir de un surfactante en solución, se denominan micelas, las cuales en determinadas condiciones específicas de concentración pueden formar estructuras más complejas llamadas cristales líquidos. Un esquema de este proceso se muestra en la Figura 13.

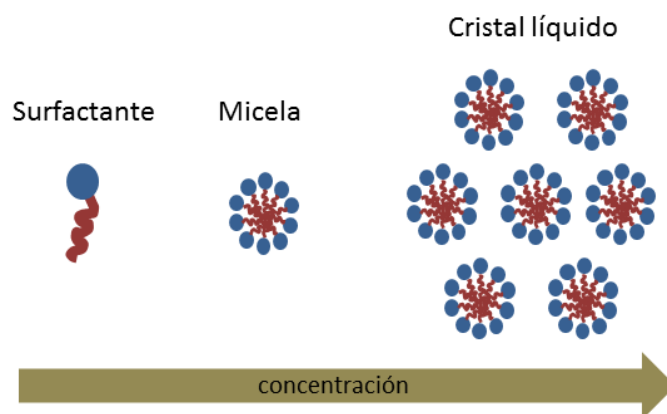


Figura 13. Esquema del proceso de autoensamblado

Existe una enorme cantidad de surfactantes, sin embargo, todos ellos se caracterizan por presentar en su estructura molecular una o más zonas solubles en agua, y otra(s) insoluble(s) en este medio. En la Figura 13 se esquematiza un surfactante que posee sólo una zona polar (representada por el círculo azul) y otra no polar (representada por la cola marrón). Otra característica fundamental de estos compuestos es la carga de la zona polar: si es positiva, se denominan surfactantes catiónicos; si es negativa, aniónicos y si no poseen carga, se denominan no iónicos. Dentro de los surfactantes no iónicos, los denominados copolímeros de bloque (*amphiphilic block copolymers*), forman una familia de compuestos que se utilizan ampliamente como bloques de construcción de nanoestructuras [111]. En esta tesis se ha empleado el copolímero tribloque comercial Pluronic P123. Este polímero está formado por dos cadenas de poli(óxido de etileno) (PEO) y un centro de poli(óxido de propileno) (PPO),  $\text{PEO}_{20}\text{-PPO}_{70}\text{-PEO}_{20}$ . En la Figura 14 se muestra su estructura molecular.

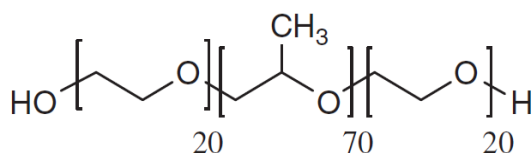


Figura 14. Estructura molecular del copolímero tribloque Pluronic P123

La producción de óxidos mesoporosos a través de la combinación de la química sol-gel y del uso de compuestos poliméricos para formar los poros (conocidos como plantilla o *template*), involucra la concertación de dos procesos: la formación y el autoensamblado de micelas, molde de la estructura de poros, y las reacciones químicas de hidrólisis y condensación del precursor inorgánico que formará el óxido. En la Figura 15 se muestra un esquema de los pasos involucrados en la obtención de óxidos mesoporosos. En líneas generales, se comienza con la preparación de una solución conteniendo el precursor inorgánico y el molde que dará lugar a los poros, disueltos en agua y moderadores de la reactividad. El óxido mesoestructurado se conforma por la interacción cooperativa de las micelas de surfactante y los componentes inorgánicos. Luego, por eliminación del molde mediante calcinación o extracción, se obtiene el óxido mesoporoso.

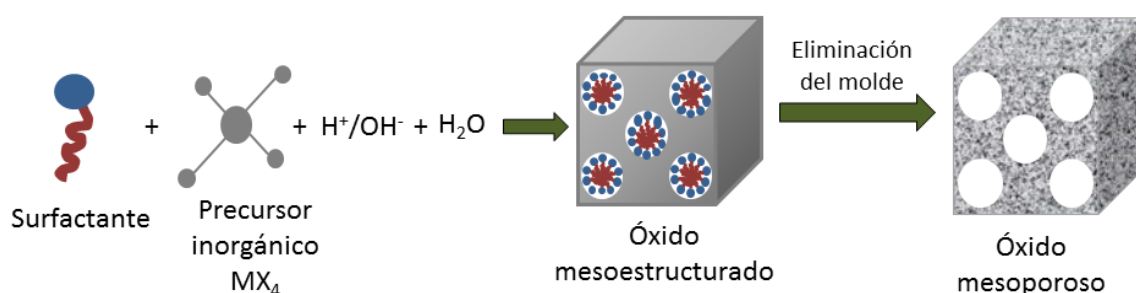


Figura 15. Esquema general del procedimiento de obtención de óxidos mesoporosos

En los últimos años, la Química basada en los procesos sol-gel ha centrado su estudio en la obtención de materiales que presenten una estructura bimodal e incluso multimodal de poros [112–115]. Se ha encontrado que la presencia de microporos en las paredes de los mesoporos, constituye una red tridimensional de poros conectados entre sí, lo cual se refleja en una mejora en la difusión de los reactivos durante el proceso catalizado. En este sentido, la presencia de microporosidad en las paredes de un material mesoporoso, mejorará su actividad catalítica en el sistema en el que sea utilizado.

En particular, este trabajo se ha focalizado en la obtención de un soporte con estructura bimodal de poros (micro y mesoporos) y elevada superficie específica, adecuado para inmovilizar el ácido tungstofosfórico (heteropoliácido con estructura tipo Keggin). Para

ello se acudió en primera instancia, a la síntesis reportada por Han y colaboradores [115], la cual emplea Pluronic 123 y agar como formadores de poros. La producción de catalizadores con adecuadas propiedades texturales como las mencionadas anteriormente, también fue de interés.

### 2.4.3 Materiales esféricos

Los catalizadores en forma de polvos son ampliamente estudiados y utilizados en diversas áreas. Todos los ejemplos descriptos hasta el momento incluyen este tipo de materiales. Sin embargo, a veces resulta difícil su manipulación y recuperación del medio en el cual se los utiliza, tanto en el laboratorio como a escala industrial. Por este motivo es de interés el desarrollo de procesos de moldeo, con el objetivo de obtener extrudados de tamaño regular y multimodales, es decir, con distintos tamaños de poros los cuales nos facilitarán la difusión de los reactivos en el medio de reacción en el cual sea empleado [116, 117]. De esta manera estaremos frente a un material fácil de manipular y de interés para el campo industrial. Por otro lado, los micro y mesoporos actuarán principalmente como sitios activos mientras que los macroporos serán los responsables de ofrecer el acceso a los poros de menor tamaño, mejorar la transferencia de masa y disminuir la caída de presión durante el proceso catalítico [118–120].

La síntesis de materiales esféricos resulta de gran interés debido a la variedad de aplicaciones que poseen. Entre ellas podemos mencionar su empleo: como soporte de una fase activa para ser usado en un sistema de lecho fluidizado [121, 122], en un sistema de filtro para remover partículas de diésel [123], para adsorción de CO<sub>2</sub> [124], en filtros para la purificación de gas caliente contaminado [125, 126], como aislantes térmicos [127] y en biomedicina [128].

La literatura exhibe varios métodos de síntesis a partir de los cuales es posible obtener partículas esféricas cuyos tamaños van de 2 a 4 mm de diámetro. El proceso de plantilla coloidal [129], el método de emulsión [130, 131] y el método de spray-drying [132], son algunos de ellos. Los métodos basados en el moldeo de una solución de partida mediante el uso de agentes aglutinantes, darán como resultado un material cuya forma



estará determinada por el tipo de molde y el contenido de gelificante utilizado [133]. Por este motivo, no son los más eficientes para la preparación de esferas a granel, pero sí arrojan buenos resultados cuando se trabaja a escala de laboratorio.

Con perspectivas futuras de llevar a cabo reacciones del tipo fluido-sólido, en este trabajo se ha seguido la metodología descrita por Yosep Han y col. [115], para obtener esferas de sílice cuyo diámetro fuera aproximadamente 2 mm. La técnica empleada se conoce como método de goteo en aceite y se desarrolla en forma simple y respetuosa con el ambiente [124, 134]. Para llevarla a cabo, en primer lugar se prepara mediante la técnica sol-gel el sólido que se quiere moldear, el cual en general suele ser sílice, alúmina o una mezcla de ambas. Luego se prepara una solución con el material de partida sin ser sometido al proceso de calcinación, el agente gelificante y el reactivo dispersante, utilizando como solvente agua destilada. En caso que se quiera obtener un material con propiedades semejantes a un aerogel, puede añadirse en este paso un agente espumante. Dicha solución se gotea mediante una jeringa, a una columna de parafina de por lo menos 50 cm de altura. Las esferas son colectadas del fondo del recipiente, lavadas con acetona en un vaso de precipitado, secadas a temperatura ambiente en una caja de Petri y finalmente calcinadas a la temperatura necesaria para eliminar el template utilizado en el sólido de partida, con una velocidad de calentamiento lo más lento posible para que su estructura no colapse. El tamaño de las esferas resultantes dependerá del diámetro de la jeringa utilizada.

### 3. 1,5 – Benzodiazepinas

### 3.1 Estructura

La Química Heterocíclica constituye hoy en día una parte importante de la Química Orgánica sintética. Esto se debe principalmente al hecho de que los compuestos heterocíclicos se encuentran muy extendidos en la naturaleza. Además, desde los principios de la Química Orgánica se sabe que muchas de las propiedades curativas de un gran número de medicamentos se deben esencialmente a la existencia de heterociclos en sus estructuras. Así, podemos destacar un gran número de compuestos heterocíclicos naturales con interesantes propiedades biológicas: la quinina (fármaco antipalúdico), la morfina (potente analgésico y sedante), la cafeína (estimulante del sistema nervioso central), el eucaliptol (antiséptico respiratorio), diversos antibióticos  $\beta$ -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y la nicotina (estimulante y bloqueante ganglionar). A lo largo de la historia de la Química Orgánica, la preparación de nuevos compuestos que puedan tener actividades semejantes a los medicamentos naturales, ha ido cobrando cada vez mayor interés. Así, se han sintetizado numerosas nuevas sustancias con estructura parcial o totalmente heterocíclica, que actualmente se emplean como potentes fármacos.

En particular, las benzodiazepinas constituyen una clase destacada de compuestos heterocíclicos debido a la amplia e importante variedad de propiedades farmacológicas que presentan. Los compuestos heterocíclicos que tienen dos átomos de N en un anillo de 7 miembros, con el máximo número de dobles enlaces no acumulados, son las diazepinas. De acuerdo a la disposición de los nitrógenos en el anillo, pueden clasificarse en 1,4-diazepinas, 1,5-diazepinas y 3,4-diazepinas. En la Figura 16 se muestran estos tres isómeros.

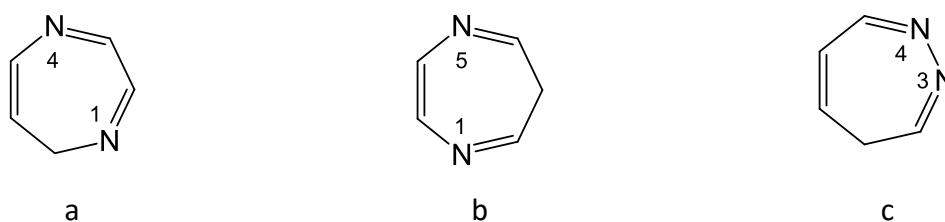


Figura 16. Estructura de 1,4-diazepinas (a), 1,5-diazepinas (b) y 3,4-diazepinas (c)

Por su parte, las benzazepinas presentan un anillo bencénico condensado al anillo heterocíclico, el cual contiene un único átomo de nitrógeno. De manera similar, las benzodiazepinas contienen dos átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico. La posición de los átomos de nitrógeno en el anillo dará lugar a las 1,4-benzodiazepinas, 1,5-benzodiazepinas y 3,4-benzodiazepinas. Las estructuras de ambas familias se muestran en la Figura 17.

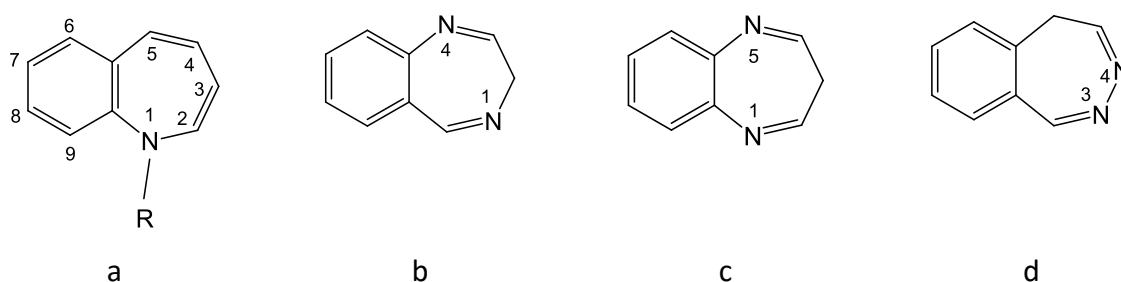


Figura 17. Estructura de las benzazepinas (a), 1,4-benzodiazepinas (b), 1,5-benzodiazepinas (c) y 3,4 benzodiazepinas (d)

Las formas más frecuentes en las que suelen presentarse las 1,5-benzodiazepinas se muestran en la Figura 18. La forma de diimina (Figura 18a) resulta ser la más estable debido a la conjugación de los grupos imina con el anillo bencénico. En cambio, la forma tautomérica (Figura 18b), conduce a conjugaciones cíclicas que desestabilizan la molécula, debido a la interacción de los 12 electrones  $\pi$  alrededor de la periferia de la molécula o de 8 electrones  $\pi$  alrededor del anillo de 7 miembros [135].

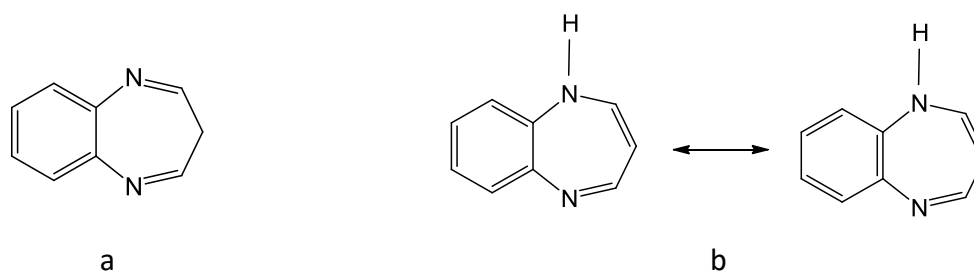


Figura 18. Formas isoméricas de las 1,5-benzodiazepinas: diimina (a) y tautómeros (b)

La protonación de las 1,5-benzodiazepinas conduce a la formación sucesiva de monocationes y dicationes, tal como se observa en la Figura 19. En general, las bases y los dicationes son incoloros o amarillo pálido, mientras que los monocationes en solución son intensamente coloreados púrpura o azul y son casi negro en estado sólido [135].

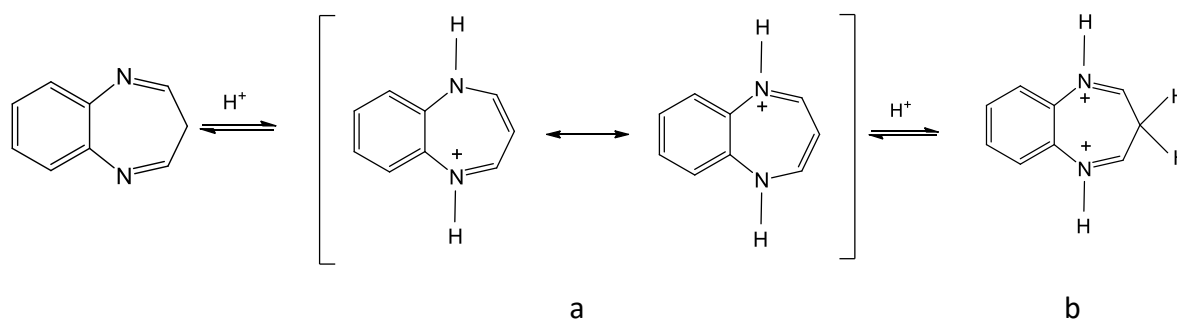


Figura 19. Protonación de las 1,5-benzodiazepinas: estructura de los monocationes (a) y estructura de los dicationes (b)

### 3.2 Origen de las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas fueron preparadas, aisladas y caracterizadas por primera vez en los años 50 en el laboratorio de Sternbach [136, 137], quien las descubrió de un modo casual. En esos tiempos, los tranquilizantes, una nueva clase de agentes terapéuticos, comenzaron a tener una gran demanda y desarrollo, de modo que grandes empresas farmacéuticas incentivaron el estudio y preparación de los mismos. Dentro de este gran proyecto, Sternbach y su equipo de investigación centraron su estudio en otros tipos de compuestos, llamados *benzheptoxdiazinas*, relativamente inexplorados, accesibles de una manera químicamente sencilla, susceptibles de experimentar una gran multiplicidad de variaciones en su estructura y poseer una gran potencialidad farmacológica asociada a su naturaleza heterocíclica. Una vez sintetizados, estos compuestos fueron caracterizados y se constató que en vez de obtener las *benzheptoxdiazinas* deseadas habían preparado los correspondientes N-óxidos de quinazolininas (Figura 20). Teniendo en cuenta la amplia

actividad farmacológica de los mismos, decidieron enfocar su trabajo hacia este tipo de compuestos, relativamente desconocidos en esa época.

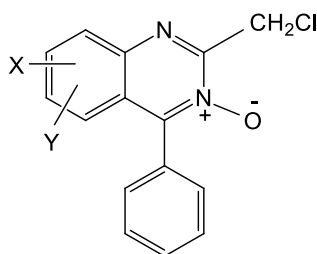


Figura 20. Estructura de la quinazolina obtenida por Sternbach

Posteriormente, trataron el N-óxido de quinazolina con metilamina (Figura 21) y observaron que no se producía la sustitución esperada, sino que se obtenía la benzodiazepina correspondiente (un N-óxido de benzodiazepina). La misma fue sometida a ciertos ensayos biológicos, observándose que poseía mayor actividad ansiolítica que los medicamentos usados en aquel momento.

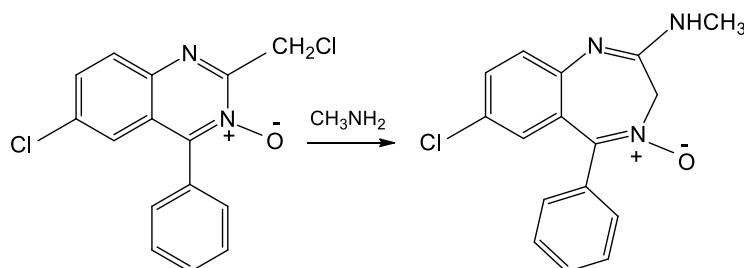


Figura 21. Obtención de la primera benzodiazepina

Poco tiempo después, Evans y sus colaboradores definieron este tipo de compuestos en 1988 [138], momento a partir del cual fueron consideradas a las benzodiazepinas como “estructuras privilegiadas”, es decir, fragmentos moleculares singulares capaces de proporcionar ligandos para distintos receptores.

### 3.3 Importancia biológica y aplicaciones

Aunque la primera benzodiazepina se introdujo como fármaco hace casi 40 años [136], la investigación en esta área sigue siendo muy activa de forma que en la última década, el interés biológico de las 1,5-benzodiazepinas se ha extendido a varias enfermedades como infecciones virales [139] y trastornos cardiovasculares [140]. Actualmente continúan siendo los fármacos de elección para el tratamiento de los desórdenes de la ansiedad y el insomnio. Debido a esto, las benzodiazepinas son una de las clases de medicamentos más prescritos en el mundo.

Las benzodiazepinas se caracterizan por ejercer un cuádruple efecto farmacológico: actúan como ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos y miorelajantes [141]. Las principales diferencias entre este tipo de compuestos se encuentran en las características farmacocinéticas (relacionadas con el metabolismo de estos medicamentos), duración de acción (larga, intermedia y corta) y potencia (condiciona su perfil de uso y algunos efectos adversos, de forma que, las de menor vida media y mayor potencia determinan mayores alteraciones en la memoria y un mayor riesgo de dependencia). En particular, las 1,4-benzodiazepinas fueron las primeras en ser sintetizadas y utilizadas en el ambiente clínico. Los fármacos conocidos como diacepam y oxacepam, son ampliamente utilizados debido a sus propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas y analgésicas. Con aplicaciones similares, el clobazam y triflubazam pertenecen a la familia de las 1,5-benzodiazepinas. Las estructuras de estos compuestos se presentan en la Figura 22.

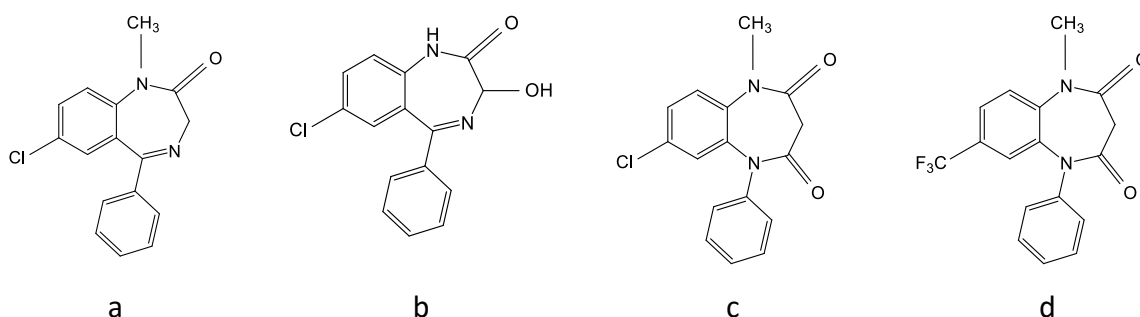


Figura 22. Estructuras de benzodiazepinas ampliamente utilizadas: diacepam (a), oxacepam (b), clobazam (c) y triflubazam (d)

Si bien las aplicaciones más conocidas de este tipo de compuestos son las mencionadas, se ha encontrado también utilidad en el campo de la fotografía al ser empleados como tintes para fibras acrílicas por ser materiales foto-sensibles [142], en agronomía por tener actividad herbicida y pesticida [143], como antimicrobianos y antioxidantes [144–146], y en síntesis de otros compuestos heterociclos conteniendo anillos condensados como triaxoles, oxadiazoles y furanobenzodiazepinas [147, 148].

### 3.4 Síntesis de 1,5- benzodiazepinas

Las estrategias convencionales para la síntesis de 3H-1,5-benzodiazepinas involucran la reacción de condensación entre 1,2-fenilendiaminas y compuestos 1,3-dicarbonílicos o  $\beta$ -halocetonas en presencia de un catalizador ácido. El primer caso se esquematiza en la Figura 23.

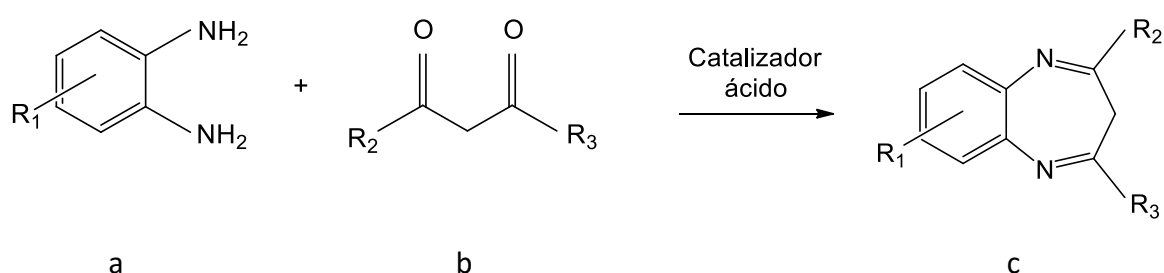


Figura 23. Síntesis de una 1,5-benzodiazepina (c) a partir de una 1,2-fenilendiamina genérica (a) y un compuesto 1,3-dicarbonílico (b)

Se ha reportado un gran número de alternativas sintéticas que permiten la obtención de 1,5-benzodiazepinas con estructura muy variada, utilizando diversos catalizadores. Algunos de los materiales más empleados para este fin son: líquidos iónicos [149],  $\text{MgBr}_2$  [150],  $\text{AgNO}_3$  [151],  $\text{MgO-POCl}_3$  [152], yodo molecular [153],  $\text{Yb(OTf)}_3$  [154], nanopartículas metálicas [155],  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$  [156],  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Al}_2\text{O}_3$  [157],  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  [158].

El desarrollo de la Química Verde ha impulsado el uso de la catálisis como una herramienta fundamental con el objetivo de reducir la energía necesaria para llevar a cabo



el proceso, aumentar el rendimiento y la selectividad, y minimizar la formación de productos secundarios y grandes cantidades de residuos [12]. En particular, la sustitución de los catalizadores tradicionales por otros basados en heteropoliácidos soportados presenta diferentes ventajas, tales como la facilidad y seguridad de la preparación, el almacenamiento y la manipulación, su fácil recuperación del medio de reacción y la reutilización [159, 160]. Además, los protocolos libres de solventes son cada vez más populares con el propósito de modernizar los procedimientos clásicos que emplean solventes orgánicos y producen los efectos dañinos en el medio ambiente y el cuerpo humano [161].

En este contexto, el empleo de ácido tungstofosfórico (heteropoliácido con estructura tipo Keggin) soportado o incluido en una matriz silícea con estructura bimodal de poros sintetizada mediante química sol-gel, a partir de TEOS como precursor y P123 como agente formador de poros, nos permitirá desarrollar un procedimiento experimental sencillo y de bajo impacto ambiental hacia la obtención de 1,5-benzodiazepinas.

**Referencias bibliográficas del capítulo.**

- [1] M. M. Kirchhoff, "Origins, Current Status, and Future Challenges of Green", *Accounts of Chemical Research*, vol. 35, no. 9, pp. 686–694, 2002.
- [2] P. Anastas, N. Eghbali, "Green Chemistry: Principles and Practice", *Chemical Society Reviews*, pp. 301–312, 2010.
- [3] P. T. Anastas, T. C. Williamson, D. Hjerresen, A. N. D. J. Joseph, "Promoting Green Chemistry initiatives", *Environmental Science and Technology*, pp. 116-119, 1999.
- [4] P. T. Anastas, R. L. Lankey, "Life cycle assessment and green chemistry: the yin and yang of industrial ecology", *Green Chemistry*, vol. 2, pp. 289–295, 2000.
- [5] B. M. Trost, "Atom Economy: a Search for Synthetic Efficiency", *Science*, pp. 1471-1477, 1988.
- [6] R. A. Sheldon, "The E Factor: fifteen years on", *Green Chemistry*, vol. 9, no. 12, 1261-1384, 2007.
- [7] R. Choudhury, "Green chemistry and the textile industry", *Textile Progress*, vol. 45, no. 1, pp. 3–143, 2013.
- [8] A. M. A. Hasa, M. E. Abdel-Raouf, "Applications of guar gum and its derivatives in petroleum industry: A review", *Egyptian Journal of Petroleum*, vol. 27, pp. 1043-1050, 2018.
- [9] I. Erdelmeier, "Introducing new reactions and technologies in industrial synthesis: Challenges, hurdles and opportunities for start-up initiatives for sustainable chemistry", *Sustainable Chemistry Pharmacy*, vol. 10, pp. 79–83, 2018.
- [10] I. Andrews, "Green Chemistry Articles of Interest to the Pharmaceutical Industry", *Organic Process Research and Development*, vol. 14, pp. 770-780, 2010.
- [11] T. J. C. O’Riordan, "Sustainable Development Goals: how can sustainable/green chemistry contribute? The view from the agrochemical industry", *Current Opinion in Green Sustainable Chemistry*, 2018.

- [12] P. T. Anastas, L. B. Bartlett, M. M. Kirchhoff, T. C. Williamson, "The role of catalysis in the design, development and implementation of green chemistry", *Catalysis Today*, vol. 55, pp. 11–22, 2000.
- [13] H. Baumgartner, H. A. Schwarz, W. Blum, A. Bruhin, G. Goldinger, M. Saxer. H. Trost, "Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once-daily sustained-release NSAID formulations", *Current Medical Research and Opinion*, vol. 13, no. 8, pp. 435-444, 1996.
- [14] T. O. Bok, E. P. Andriako, E. E. Knyazeva, S. V Konnov, I. I. Ivanova, "Influence of the Binder Type on the Properties of Nanocrystalline Zeolite Beta-Based Catalysts for Benzene Alkylation with Propylene", *Petroleum Chemistry*, vol. 58, no. 10, pp. 833–840, 2018.
- [15] C. A. Hansen, A. B. Dean, K. M. Draths, J. W. Frost, "D -Glucose: Exploiting myo - Inositol as a Precursor to Aromatic Chemicals", *Journal American Chemistry Society*, vol. 121, pp. 3799–3800, 1999.
- [16] R. A. Sheldon, "Selective catalytic synthesis of fine chemicals: opportunities and trends", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 107, pp. 75–83, 1996.
- [17] H. Pakalapati, C. Chang, P. L. Show, S. K. Arumugasamy, J. C. Lan, "Development of polyhydroxyalkanoates production from waste feedstocks and applications," *Journal Bioscience Bioengineering*, pp. 1–11, 2018.
- [18] J. M. Thomas, J. W. Thomas, "Principles and Practice Heterogeneous Catalysis", Ed. VCH, Federal Republic of Germany, 1997.
- [19] J. R. H. Ross. "Heterogeneous Catalysis, Fundamentals and Applications", Elsevier, Amsterdam, pp. 2- 16, 2012.
- [20] C. Marcilly, "Present status and future trends in catalysis for refining and petrochemicals", *Journal of Catalysis*, vol. 216, pp. 47–62, 2003.

- [21] C. A. Cardona, O. J. Sanchez, "Fuel ethanol production: Process design trends and integration opportunities", *Bioresource Technology*, vol. 98, pp. 2415–2457, 2007.
- [22] D. M. Solano, P. Hoyos, M. J. Hernáiz, A. R. Alcántara, "Biotransformations in the synthesis of building blocks leading to enantiopure drugs", *Bioresource Technology Industrial*, vol. 115, pp. 196–207, 2012.
- [23] K. Singha, "Analysis of Spandex / Cotton Elastomeric Properties: Spinning and Applications", *International Journal of Composite Materials*, vol. 2, no. 2, pp. 11–16, 2012.
- [24] N. Yan, Y. Du, X. Liu, H. Zhang, Y. Liu, P. Zhang, D. Gong, Z. Zhang, "Chemical structures, biosynthesis, bioactivities, biocatalysis and semisynthesis of tobacco cembranoids: An overview", *Industrial Crops and Products*, vol. 83, pp. 66–80, 2016.
- [25] J. N. Armor, "A history of industrial catalysis", *Catalysis Today*, vol. 163, no. 1, pp. 3–9, 2011.
- [26] Y. Li, G. A. Somorjai, "Nanoscale Advances in Catalysis and Energy Applications", *Nanoletters*, pp. 2289–2295, 2010.
- [27] I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, "Concepts of Modern Catalysis Kinetics", Ed. VCH, 2003.
- [28] H. Yamazaki, T. Yokoi, T. Tatsumi, J. N. Kondo, "Ethene oligomerization on H-ZSM-5 in relation to ethoxy species", *Catalysis Science and Technology*, vol. 4, pp. 4193–4195, 2014.
- [29] G. D. Yadav, A. D. Murkute, "Preparation of a novel catalyst UDCaT-5: enhancement in activity of acid-treated zirconia - effect of treatment with chlorosulfonic acid vis-à-vis sulfuric acid", *Journal of Catalysis*, vol. 224, pp. 218–223, 2004.
- [30] A. Mitsutani, "Future possibilities of recently commercialized acid / base-catalyzed chemical processes", *Catalysis Today*, vol. 73, pp. 57–63, 2002.
- [31] A. Corma, "Inorganic Solid Acids and Their Use in Acid-Catalyzed Hydrocarbon Reactions", *Chemical Reviews*, vol. 95, pp. 559–614, 1995.

- [32] A. Popa, V. Sasca, "The influence of surface coverage on the catalytic activity of silica-supported heteropolyacids", *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, vol. 117, no. 1, pp. 205–221, 2016.
- [33] G. Marci, E. García-López, M. Bellardita, F. Parisi, C. Colbeau-justin, S. Sorgues, L. F. Liotta, L. Palmisano, "Keggin heteropolyacid  $H_3PW_{12}O_{40}$  supported on different oxides for catalytic and catalytic photo-assisted propene hydration", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 15, pp. 13329–13342, 2013.
- [34] W. P. Thistlethwaite, "The determination of the composition and constitution of ammonium phosphomolybdate and the conditions affecting its precipitation", *Analyst*, vol. 72, pp. 531-540, 1947.
- [35] J. F. Keggin, "Structure of the Molecule of 12-Phosphotungstic Acid", *Nature*, pp. 908- 909, 1933.
- [36] D. E. Katsoulis, M. T. Pope, "New chemistry for heteropolyanions in anhydrous nonpolar solvents. Coordinative unsaturation of surface atoms. Polyanion oxygen carriers", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 106, pp. 2737-2738, 1984.
- [37] C. L. Hill, C. M. Prosser-mccartha, "Homogeneous catalysis by transition metal oxygen anion clusters", *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 143, pp. 407-455, 1995.
- [38] M. Pom, "Introduction : Polyoxometalates s Multicomponent Molecular Vehicles To", *Chemical Reviews*, vol. 98, no. 1, pp. 1–2, 1998.
- [39] M. T. Pope, A. Muller, "Polyoxometalate Chemistry: An Old Field with New Dimensions in Several Disciplines", *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 30, pp. 34–48, 1991.
- [40] X. López, J. J. Carbó, C. Bo, J. M. Poblet, "Structure, properties and reactivity of polyoxometalates: A theoretical perspective," *Chemical Society Reviews*, vol. 41, no. 22, pp. 7537–7571, 2012.

- [41] N. Narkhede, S. Singh, A. Patel, "Recent Progress on Supported Polyoxometalates for Biodiesel Synthesis via Esterification and Transesterification", *Green Chemistry*, pp.1-3, 2012.
- [42] J. F. Keggin, "The Structure and Formula of 12-Phosphotungstic Acid", *Proceedings of The Royal Society*, vol. 144, pp. 75–100, 1934.
- [43] I. V Kozhevnikov, "Catalysis by Heteropoly Acids and Multicomponent Polyoxometalates in Liquid-Phase Reactions", *Chemical Reviews*, vol. 98, pp. 171-198, 1998.
- [44] I. V Kozhevnikov, A. Sinnema, H. van Bekkum, "Proton sites in Keggin heteropoly acids from  $^{17}\text{O}$  NMR", *Catalysis Letters*, vol. 34, pp. 213-221, 1995.
- [45] C. Marchal-roch, J. M. Millet, "Phosphomolybdic heteropolycompounds as oxidation catalysts. Effect of transition metals as counter-ions", *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie / Chemistry*, vol. 4, pp. 321–329, 2001.
- [46] N. Mizuno, M. Misono, "Heterogeneous Catalysis", *Chemical Reviews*, vol. 98, pp. 199-217, 1998.
- [47] L. C. W. Baker, J. S. Figgis, "A New Fundamental Type of Inorganic Complex: Hybrid between Heteropoly and Conventional Coordination Complexes. Possibilities for Geometrical Isomerisms in 11-, 12-, 17-, and 18-Heteropoly Derivatives", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 92:12, pp. 3794-3797, 1970.
- [48] I. A. Weinstock, J. J. Cowan, E. M. G. Barbuzzi, H. Zeng, C. L. Hill, "Equilibria between alpha and betha Isomers of Keggin Heteropolytungstates", *Journal of American Chemical Society*, vol. 121, pp. 4608-4617, 1999.
- [49] N. Contrera Coronel, M. J. Da Silva, "Lacunar Keggin Heteropolyacid Salts: Soluble, Solid and Solid-Supported Catalysts", *Journal of Cluster Science*, vol. 29, pp. 195-205, 2018.
- [50] M. Misono, N. Mizuno, K. Katamura, A. Kasai, Y. Konishi, K. Sakata, T. Okuhara, Y. Yoneda, "Catalysis by Heteropoly Compounds. The Structure and Properties of 12-

Heteropolyacids of Molybdenum and Tungsten ( $H_3PMo_{12-x}W_xO_{40}$ ) and their salts pertinent to heterogeneous Catalysis”, Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 55, pp. 400-406, 1982.

[51] A. Micek-ilnicka, “The role of water in the catalysis on solid heteropolyacids”, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, vol. 308, pp. 1–14, 2009.

[52] I. V Kozhevnikov, “Heteropoly Acids and Related Compounds as Catalysts for Fine Chemical Synthesis”, Catalysis Reviews, vol. 37:2, pp. 311-352, 1995.

[53] M. Fournier, C. Feumi-Jantou, C. Rabia, G. Herve, S. Launay, “Polyoxometalates Catalyst Materials : X-Ray Thermal Stability Study of Phosphorus-containing Heteropolyacids  $H_{3+x}PM_{12-x}V_xO_{40} \cdot 13-14H_2O$  (M= Mo, W; x= 0-1)”, Journal of Materials Chemistry, vol. 2, no. 9, pp. 971–978, 1992.

[54] M. Almohalla, I. Rodriguez-Ramos, A. Guerrero-Ruiz, “Comparative study of three heteropolyacids supported on carbón materials as catalysts for ethylene production from bioetanol”, Catalysis Science and Technology, vol. 7, pp. 1892-1901, 2017.

[55] I. V Kozhevnikov, “Sustainable heterogeneous acid catalysis by heteropoly acids”, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, vol. 262, pp. 86–92, 2007.

[56] G. Li, Y. Ding, J. Wang, X. Wang, J. Suo, “New progress of Keggin and Wells – Dawson type polyoxometalates catalyze acid and oxidative reactions”, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, vol. 262, pp. 67–76, 2007.

[57] E. G. Klimchuck, B. N. Shelimov, V. B. Kazanskii, “Reduction of Molybdenum-containing catalysis by monoatomic hydrogen”, Plenum Publishing Corporation, pp. 1350-1354, 1984.

[58] M. Misono, “Chapter 4: Catalysis of Heteropolyacid Compounds (Polyoxometalates)”, Studies in surface science and catalysis, vol. 176, pp. 97-155, 2013.

- [59] D. R. Park, S. H. Song, U. G. Hong, J. G. Seo, J. C. Jung, I. K. Song, "Redox properties and catalytic oxidation activities of polyatom-substituted  $H_nPW_{11}M_1O_{40}$  (M= V, Nb, Ta, and W) Keggin heteropolyacid Catalysts", *Catalysis Letters*, vol. 132, pp. 363-369, 2009.
- [60] T. Okuhara, S. Tatematsu, K. Y. Lee, M. Misono, "Catalysis by Heteropoly Compounds. Absorption Properties of 12- Tungstophosphoric Acid and its Salts", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 62, pp. 717-723, 1989.
- [61] T. Komaya, M. Misono, "Activity patterns of  $H_3PMo_{12}O_{40}$  and its alkali salts for oxidation reactions", *Chemistry Letters*, pp. 1177-1180, 1983.
- [62] J. T. Rhule, C. L. Hill, D. A. Judd, "Polyoxometalates in Medicine", *Chemical Reviews*, vol. 98, pp. 327-357, 1998.
- [63] A. Saito, G. R. Choppin, "Complexation of uranyl (VI) with polyoxometalates in aqueous solutions," *Journal of Alloys and Compounds*, vol. 273, pp. 751–755, 1998.
- [64] S. Herrmann, L. De Matteis, J. M. De Fuente, S. G. Mitchell, C. Streb, "Decontamination Materials Removal of Multiple Contaminants from Water by Polyoxometalate- Supported Ionic Liquid Phases (POM-SILPs)", *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 56, pp. 1-5, 2017.
- [65] H. Li, W. Qi, H. Sun, P. Li, Y. Yang, L. Wu, "A novel polymerizable pigment based on surfactant-encapsulated polyoxometalates and their application in polymer coloration", *Dyes and Pigments*, vol. 79, pp. 105–110, 2008.
- [66] I. A. Weinstock, R. Atalla, "A new environmentally benign technology and approach to bleaching kraft pulp. Polyoxometalates for selective delignification and waste mineralization", *New Journal of Chemistry*, vol. 20, pp. 269-275, 1996.
- [67] W. Qi, L. Wu, "Polyoxometalate / polymer hybrid materials: fabrication and properties", *Polymer International*, vol. 58, pp. 1217–1225, 2009.



- [68] B. W. Qi, H. Li, L. Wu, "A Novel, Luminescent, Silica-Sol – Gel Hybrid Based on Surfactant-Encapsulated Polyoxometalates", *Advanced Materials*, no. 19, pp. 1983–1987, 2007.
- [69] L. M. Sanchez, A. G. Sathicq, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, G. P. Romanelli, "Vanadium-Substituted Wells-Dawson Heteropolyacid as Catalyst for Liquid Phase Oxidation of 1, 4-Dihydropyridine Derivative", *Catalysis Letters*, vol. 144, pp. 172–180, 2014.
- [70] V. Palermo, G. P. Romanelli, P. G. Vázquez, "Mo-based Keggin heteropolyacids as catalysts in the green and selective oxidation of diphenyl sulfide", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 373, pp. 142–150, 2013.
- [71] M. J. Da Silva, R. Xavier, L. Faria dos Santos, "H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> Heteropolyacid: A Versatile and Efficient Bifunctional Catalyst for the Oxidation and Esterification Reactions", *Environmentally Benign Catalysts: For Clean Organic Reactions*, pp. 225-244, 2013.
- [72] A. Kurhade, A. K. Dalai, "Physiochemical characterization and support interaction of alumina - supported heteropolyacid catalyst for biodiesel production", *Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering*, no. March, pp. 1–13, 2018.
- [73] V. W. de Godói Silva, L. O. Laier, M. J. da Silva, "Novel H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>: Catalysed Esterification Reactions of Fatty Acids at Room Temperature for Biodiesel Production", *Catalysis Letters*, vol. 135, pp. 207–211, 2010.
- [74] A. Zieba, L. Matachowski, J. Gurgul, E. Bielanska, A. Drelinkiewicz, "Transesterification reaction of triglycerides in the presence of Ag-doped H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 316, pp. 30–44, 2010.
- [75] C. P. Tavera Ruiz, P. Gauthier-Maradei, M. M. Capron, C. Pirez, O. Gardoll, B. Katryniok, F. Dumeignil, "Transformation of dl Limonene into Aromatic Compounds Using Supported Heteropolyacid Catalysts", *Catalysis Letters*, vol. 149, pp. 328-337, 2018.
- [76] D. R. Park, U. G. Hong, S. H. Song, J. G. Seo, S-H. Baeck, J. S. Chung, I. K. Song, "Acidity and acid catalysis of polyatom-substituted H<sub>n</sub>PW<sub>11</sub>M<sub>1</sub>O<sub>40</sub> (M = V, Nb, Ta, and W) Keggin

heteropolyacid catalysts”, Korean Journal of Chemical Engineering, vol. 27, no. 2, pp. 465–468, 2010.

[77] T. Chen, Y. C. Che, Y. Zhang, J. Zhang, F. Wang, Z. Wang, “One-pot hydrothermal preparation of SBA-15 supported Keggin-type 12-tungstophosphoric heteropolyacid mesoporous material and its bifunctional catalytic performance”, Journal of Porous Materials, vol. 25, no. 5, pp. 495-502, 2014.

[78] Y. Chengyuan, C. Jing, “Preparation of Heterogeneous Mesoporous Silica-Supported 12-Tungstophosphoric Acid Catalyst and Its Catalytic Performance for Cyclopentene Oxidation”, Chinese Journal of Catalysis, vol. 32, no. 7, pp. 1191–1198, 2011.

[79] R. Palcheva, A. Spojakina, L. Dimitrov, K. Jiratova, “12-Tungstophosphoric heteropolyacid supported on modified SBA-15 as catalyst in HDS of thiophene”, Microporous Mesoporous Materials, vol. 122, no. 1–3, pp. 128–134, 2009.

[80] F. J. Méndez, A. Llanos, M. Echeverría, R. Jáuregui, Y. Villasana, Y. Díaz, G. Liendopolanco, M. A. Ramos-garcía, T. Zoltan, J. L. Brito, “Mesoporous catalysts based on Keggin-type heteropolyacids supported on MCM-41 and their application in thiophene hydrodesulfurization”, Fuel, vol. 110, pp. 249-258, 2013.

[81] E. Kraveva, M. L. Saladino, A. Spinella, G. Nasillo, E. Caponetti, “H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> supported on mesoporous MCM-41 and Al-MCM-41 materials: preparation and characterisation”, Journal of Materials Science, vol. 46, pp. 7114–7120, 2011.

[82] J. A. Rengifo-herrera, R. A. Frenzel, M. N. Blanco, L. R. Pizzio, “Visible- light- absorbing mesoporous TiO<sub>2</sub> modified with tungstosilicic acid as photocatalyst in the photodegradation of 4-chlorophenol”, Journal of Photochemistry Photobiology A: Chemistry, vol. 289, pp. 22-30, 2014.

[83] M. E. Pérez, D. M. Ruiz, J. C. Autino, M. N. Blanco, L. R. Pizzio, G. P. Romanelli, “Mesoporous titania / tungstophosphoric acid composites: suitable synthesis of flavones”, Journal of Porous Materials, vol. 20, no. 6, pp. 1433-1440, 2013.

- [84] A. A. Sosa, T. S. Rivera, M. N. Blanco, L. R. Pizzio, "Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements Tungstophosphoric Acid Supported on Zirconia: A Recyclable Catalyst for the Green Synthesis on Quinoxaline Derivatives under Solvent-Free Conditions", vol. 188, no. 8, pp. 1071–1079, 2012.
- [85] H. Kim, P. Kim, K. Lee, S. H. Yeom, J. Yi, I. K. Song, "Preparation and characterization of heteropolyacid / mesoporous carbon catalyst for the vapor-phase 2-propanol conversion reaction", *Catalysis Today*, vol. 111, pp. 361–365, 2006.
- [86] P. Ferreira, I. M. Fonseca, A. M. Ramos, J. Vital, J. E. Castanheiro, "Acetylation of glycerol over heteropolyacids supported on activated carbon," *Catalysis Communications*, vol. 12, no. 7, pp. 573–576, 2011.
- [87] C. Leal, L. Lerici, S. Renzini, L. Pierella, L. Pizzio, "Synthesis and characterization of a novel tungstosilicic acid immobilized on zeolites catalyst for the photodegradation of methyl orange", *Applied Catalysis B: Environmental*, vol. 188, pp. 23–30, 2016.
- [88] A. Tarlani, M. Abedini, M. Khabaz, M. M. Amini, "Adsorption of Wells – Dawson tungsten heteropolyacid on sol–gel alumina: Structural features and thermal stability", *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 292, pp. 486–492, 2005.
- [89] G. Jinzhang, W. Yunxia, W. Xuemei, Y. Wu, "Tungstophosphoric heteropolyacid supported onto neutral alumina: characterization and synthesis of acetals and ketals", *Rare Metals*, vol. 26, no. 2, pp. 152-157, 2007.
- [90] R. Frenzel, D. Morales, G. Romanelli, G. Sathicq, M. Blanco, L. Pizzio, "Synthesis, characterization and catalytic evaluation of  $H_3PW_{12}O_{40}$  included in acrylic acid / acrylamide polymer for the selective oxidation of sulfides", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 420, pp. 124-133, 2016.
- [91] F. Zhang, Y. Jin, J. Shi, Y. Zhong, W. Zhu, M. S. El-shall, "Polyoxometalates confined in the mesoporous cages of metal-organic framework MIL-100(Fe): Efficient heterogeneous

catalysts for esterification and acetalization reactions”, *Chemical Engineering Journal*, vol. 269, pp. 236-244, 2015.

[92] A. Micek-Ilnicka, B. Gil, “Heteropolyacid encapsulation into the MOF: influence of acid particles distribution on ethanol conversion in hybrid nanomaterials”, *Dalton Transactions*, vol. 41, pp. 12624–12629, 2012.

[93] J. Hu, X. Wu, Q. Zhang, M. Gao, H. Qiu, K. Huang, S. Feng, Y. Yang, Z. Liu, B. Zhao, “Preparation of a highly active palladium nanoparticle/polyoxometalate/reduced graphene oxide nanocomposite by a simple photoreduction method and its application to the electrooxidation of ethylene glycol and glycerol”, *Electrochemistry Communications*, vol. 83, pp. 56-60, 2017.

[94] M. Gorsd, G. Sathicq, G. Romanelli, L. Pizzio, “Tungstophosphoric acid supported on core-shell polystyrene-silica microspheres or hollow silica spheres catalyzed trisubstituted imidazole synthesis by multicomponent reaction”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 420, pp. 294-302, 2016.

[95] R. L. Burwell, “Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units—Appendix II Heterogeneous Catalysis”, *Advances in Catalysis*, vol. 46, pp. 351-392, 1976.

[96] D. H. Everett, “Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units, Appendix II: Definitions, Terminology and Symbols in Colloid and Surface Chemistry”, *International Union of Pure and Applied Chemistry*, vol. 39, pp. 1-61, 1972.

[97] H. Haber, “Manual on catalyst characterization (Recommendations 1991)”, *Pure and Applied Chemistry*, vol. 63, no. 9, pp. 1227-1246, 1991.

[98] L. D. Rollmann, E. W. Valyocsik, R. D. Shannon, “Chapter Six: miscellaneous solid-state compounds”, *Zeolite Molecular Sieves*, John Wiley & Sons, Inc., 1995.

- [99] G. J. de. A. A. Soler-illia, "Chemical Strategies To Design Textured Materials: from Microporous and Mesoporous Oxides to Nanonetworks and Hierarchical Structures", *Chemical Reviews*, vol. 102, pp. 4093-4138, 2002.
- [100] P. Behrens, "Mesoporous Inorganic Solids", *Advanced Materials*, vol. 5, no. 2, pp. 127–132, 1993.
- [101] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, "Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism", *Nature*, vol. 359, pp. 710-712, 1992.
- [102] L. Han, S. Che, "Anionic surfactant templated mesoporous silicas (AMSs)", *Chemical Society Review*, vol. 42, pp. 3740-3752, 2012.
- [103] G. J. de A. A. Soler-Illia, E. L. Crepaldi, D. Grosso, C. Sanchez, "Block copolymer-templated mesoporous oxides," *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, vol. 8, pp.109–126, 2003.
- [104] P. Yang, D. Zhao, D.I. Margolese, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, "Generalized syntheses of large-pore mesoporous metal oxides with semicrystalline frameworks", *Nature*, vol. 396, pp. 152–155, 1998.
- [105] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, "Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores", *Science*, vol. 279, pp. 548-552, 1998.
- [106] P. J. Bruinsma, A. Y. Kim, J. Liu, S. Baskaran, "Mesoporous Silica Synthesized by Solvent Evaporation: Spun Fibers and Spray-Dried Hollow Spheres", *Chemistry of Materials*, vol. 9, pp. 2507–2512, 1997.
- [107] S. Mann, G. A. Ozin, "Synthesis of inorganic materials with complex form", *Nature*, vol. 382, pp. 313-318, 1996.

- [108] G. S. Attard, J. C. Glyde, C. G. Goltner, "Liquid-crystalline phases as templates for the synthesis of mesoporous silica", *Nature*, vol. 378, pp. 366-368, 1995.
- [109] D. Levy, M. Zayat, "Part One Sol – Gel Chemistry and Methods", Ed. VCH, 2015.
- [110] L. S. Romsted, "Introduction to Surfactant Self-Assembly", *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, 2012.
- [111] S. Förster, M. Antonietti, "Amphiphilic Block Copolymers in Structure-Controlled Nanomaterial Hybrids", *Advanced Materials*, vol.10, no. 3, pp. 195–217, 1998.
- [112] N. Taubaki, Y. Zhang, S. Sun, H. Mori, Y. Yoneyama, X. Li, K. Fujimoto, "A new method of bimodal support preparation and its application in Fischer–Tropsch synthesis", *Catalysis Communication*, vol. 2, pp. 311–315, 2001.
- [113] J. Yu, J.C. Yu, MK-P. Leung, W. Ho, B. Cheng, X. Zhao, J. Zhao, "Effects of acidic and basic hydrolysis catalysts on the photocatalytic activity and microstructures of bimodal mesoporous titania", *Journal of Catalysis*, vol. 217, pp. 69–78, 2003.
- [114] G. L. Drisko, A. Zelcer, R. A. Caruso, G. J. de A.A. Soler-Illia, "One-pot synthesis of silica monoliths with hierarchically porous structure", *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 148 pp. 137–144, 2012.
- [115] Y. Han, J. Choi, M. Tong, H. Kim, "Synthesis and characterization of high-surface-area millimeter-sized silica beads with hierarchical multi-modal pore structure by the addition of agar", *Materials Characterization*, vol. 90, pp. 31–39, 2014.
- [116] H. Maekawa, J. Esquena, S. Bishop, C. Solans, B. F. Chmelka, "Meso / Macroporous Inorganic Oxide Monoliths from Polymer Foams", *Advanced Materials*, vol. 15, no. 7, pp. 591–596, 2003.
- [117] J. H. Smått, C. Weidenthaler, J. B. Rosenholm, M. Lindén, "Hierarchically Porous Metal Oxide Monoliths Prepared by the Nanocasting Route", *Chemistry of Materials*, vol. 18, pp. 1443–1450, 2006.

- [118] Z. Yuan, B. Su, "Insights into hierarchically meso – macroporous structured materials", *Journal of Materials Chemistry*, vol. 16, pp. 663–677, 2006.
- [119] T. Sen, G. J. T. Tiddy, J. L. Casci, M. W. Anderson, "Synthesis and Characterization of Hierarchically Ordered Porous Silica Materials", *Chemistry of Materials*, vol. 16, pp. 2044–2054, 2004.
- [120] B. T. Holland, L. Abrams, A. Stein, "Dual Templating of Macroporous Silicates with Zeolitic Microporous Frameworks", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, pp. 4308–4309, 1999.
- [121] H. Kim, S. Lee, Y. Han, "Preparation of dip-coated TiO<sub>2</sub> photocatalyst on ceramic foam pellets", *Journal of Materials Science*, vol. 41, pp. 6150–6153, 2006.
- [122] S. Furuta, H. Katsuki, "Modification of Porous Silica with Activated Carbon and its Application for Fixation of Yeasts", *Journal of Porous Materials*, vol. 8, pp. 43–48, 2001.
- [123] J. K. Park, J. H. Park, J. W. Park, H. S. Kim, Y. I. Jeong, "Preparation and characterization of porous cordierite pellets and use as a diesel particulate filter", *Separation and Purification Technology*, vol. 55, pp. 321–326, 2007.
- [124] Y. Han, G. Hwang, H. Kim, B. Z. Haznedaroglu, B. Lee, "Amine-impregnated millimeter-sized spherical silica foams with hierarchical mesoporous – macroporous structure for CO<sub>2</sub> capture", *Chemical Engineering Journal*, vol. 259, pp. 653–662, 2015.
- [125] G. Saracco, L. Montanaro, "Catalytic Ceramic Filters for Flue Gas Cleaning. 1. Preparation and Characterization", *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 34, pp. 1471–1479, 1995.
- [126] J. K. Park, J. S. Lee, S. I. Lee, "Preparation of Porous Cordierite Using Gelcasting Method and its Feasibility as a Filter", *Journal of Porous Materials*, vol. 9, pp. 203–210, 2002.

- [127] L. Montanaro, Y. Jorand, G. Fantozzib, A. Negro, "Ceramic Foams by Powder Processing", *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 18, pp. 1339–1350, 1998.
- [128] K. A. Hing, "Bioceramic Bone Graft Substitutes: Influence of Porosity and Chemistry", *International Journal of Applied Ceramic Technology*, vol. 2, pp. 184–199, 2005.
- [129] F. Caruso, "Hollow Capsule Processing through Colloidal Templating and Self-Assembly", *Chemistry: A European Journal*, vol. 6, no. 3, pp. 413–419, 2000.
- [130] S. Hong, H. Yu, H. Kim, "Preparation of porous bioactive ceramic microspheres and in vitro osteoblastic culturing for tissue engineering application", *Acta Biomaterialia*, vol. 5, pp. 1725–1731, 2009.
- [131] I. Akartuna, E. T. A. R. Studart, L. J. Gauckler, "General Route for the Assembly of Functional Inorganic Capsules", *Langmuir Letter*, vol. 25, pp. 12419–12424, 2009.
- [132] H. Hanau, M. Kadner, "Process for the production of spherical fuel and fertile particles", *United States Patent*, 1977.
- [133] D. Feng, Z. Lin, M. Liu, J. Xie, J. Wan, B. Wang, Y. Zhou, H. Yang, H. Zheng, Z. Peng, Z. Hu, "Silica-alumina gel humidity control beads with bimodal pore structure produced by phase separation during the sol-gel process", *Microporous Mesoporous Materials*, vol. 222, pp. 138–144, 2016.
- [134] Y. Han, S. Kim, H. Kim, J. Park, "Preparation of Sizable and Uniform-Sized Spherical Ceramic Foams: Drop-in-Oil and Agar Gelation", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 94, pp. 2742–2745, 2011.
- [135] D. Lloyd, H. McNab, "1,5- benzodiazepines and 1,5- benzodiazepinium salts", *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 71, pp. 1-56, 1998.
- [136] L. H. Sternbach, "The benzodiazepine story", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 22, pp. 1-7, 1979.



- [137] L. H. Sternbach, "1,4-Benzodiazepines. Chemistry and Some Aspects of the Structure-Activity Relationship", *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 10, no. 1, pp. 34–43, 1971.
- [138] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. Di Pardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, "Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 31, pp. 2235–2246, 1988.
- [139] V. J. Merluzzi, K. D. Hargrave, M. Labadia, K. Eckner, S. Harrox, J. Adams, A. S. Rosethal, R. Faanes, R. J. Eckner, R. A. Koup, and J. L. Sullivan, "Inhibition of HIV-1 Replication by a Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor", *Science*, vol. 250, pp. 1411–1413, 1990.
- [140] R. Balon, C. Rafanelli, N. Sonino, "Benzodiazepines: A Valuable Tool in the Management of Cardiovascular Conditions", *Psychotherapy and Psychosomatics*, vol. 87, pp. 327–330, 2018.
- [141] S. Verma, S. Kumar, "A mini review on synthetic approaches and biological activities of benzodiazepines", *Mini-reviews in organic-chemistry*, vol. 14, pp. 453–468, 2017.
- [142] R. Rodríguez, B. Insuasty, R. Abonía, J. Quiroga, "Preparation of some light-sensitive 2-nitrophenyl-2,3-dihydro-1h-benzodiazepines", *Arkivoc*, vol. 13, pp. 67–71, 2004.
- [143] D. P. Clifford, D. Jackson, R. V Edwards, P. Jeffrey, "Herbicidal and Pesticidal Properties of Some 1,5-benzodiazepines, 1,3,5-benzothiazepines and 3,1,5-benzothiadiazepines", *Journal of Pesticide Science*, vol. 7, pp. 453–458, 1976.
- [144] L. Wang, X. Li, Y. An, "1,5-benzodiazepines derivatives as potential antimicrobial agents: design, synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships", *Organic and Biomolecular Chemistry*, vol. 13, pp. 5497–5509, 2015.

- [145] B. S. Naraboli, B. Js, "Design and synthesis of benzodiazepines bearing benzimidazole/benzothiazole and indole moieties as a potent antimicrobial and antioxidant agents", Asian Journal of Pharmaceutical and clinical research, vol. 11, no. 1, pp. 70-77, 2018.
- [146] Y. An, Z. Hao, X. Zhang, L. Wang, "Efficient Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of 1, 5-Benzodiazepine Derivatives as Potential Antimicrobial Agents", Chemical Biology and Drug Design, vol. 88, pp. 110–121, 2016.
- [147] K. V. V. Reddy, P. S. Rao, D. Ashok, "A Facile Synthesis of 2- Benzoyl-6-Hydroxy-3-Methyl-5-(2-substituted-2,3-Dihydro-1H-1,5-Benzodiazepin-4YL)Benzo[b]Furans", Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry, no. August 2013, pp. 1825–1836, 2000.
- [148] A. M. El-snyed, H. Abdel-ghany, A. M. M. El-snghier, "A Novel Synthesis of Pyrano(2,3-c)-, 1,3-oxazono(2,3b)-, 1,2,4-triazolo(3,4-b)-, oxazolo(2,3-b)-, furano(3,2-c)-, and 3-substituted-(1,5)benzodiazepine-2-ones.", Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry, no. April 2013, pp. 37–41, 1999.
- [149] D. V Jarikote, S. A. Siddiqui, R. Rajagopal, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V Srinivasan, "Room temperature ionic liquid promoted synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives under ambient conditions", Tetrahedron Letters, vol. 44, pp. 1835–1838, 2003.
- [150] S. S. Pawar, M. S. Shingare, S. N. Thore, "Novel, efficient, and green procedure for the synthesis of 1,5-benzodiazepines catalyzed by  $MgBr_2$  in aqueous media", Chinese Chemical Letters, vol. 20, no. 1, pp. 32–36, 2009.
- [151] R. Kumar, P. Chaudhary, S. Nimesh, A. K. Verma, R. Chandra, "An efficient synthesis of 1,5-benzadiazepine derivatives catalyzed by silver nitrate", Green Chemistry, vol. 8, no. 6, pp. 519–521, 2006.

- [152] P. Sharma, N. Kumar, R. Mishra, A. Pareek, D. Kishore, "A simple and new method for the synthesis of 1,5-benzodiazepine and its derivatives", *International Journal of Chemical Science*, vol. 11, no. 2, pp. 989–996, 2013.
- [153] W. Y. Chen, J. Lu, "Molecular-iodine-catalyzed one-pot synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives under solvent-free conditions", *Synlett*, no. 8, pp. 1337–1339, 2005.
- [154] M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati, "Ytterbium triflate promoted synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives", *Tetrahedron Letters*, vol. 42, pp. 3193–3195, 2001.
- [155] V. Satyanarayana, M. Chandra, P. Ramaiah, Y. Murthy, Y. Gil, S. Pammi, "Green and Reusable Nanocatalyst for the Synthesis of 1,5-benzodiazepines and Its Derivatives under Solvent-free Conditions", *Chemistry Letters*, vol. 44, no. 111, pp. 1589–1591, 2015.
- [156] G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, K. B. Reddy, N. M. Reddy, J. S. Yadav, "A New, Efficient and Environmentally Benign Protocol for the synthesis of 1,5- benzodiazepines using cerium (III) Chloride/Sodium Iodide Supported on Silica Gel", *Advanced Synthesis and Catalysis*, vol. 346, pp. 921–923, 2004.
- [157] B. Kaboudin, K. Navaee, "Alumina/phosphorous pentoxide (APP) as an efficient reagent for the synthesis of 1,5- benzodiazepines under microwave irradiation", *Heterocycles*, vol. 55, no. 8, pp. 1443-1446, 2001.
- [158] H. M. Meshram, P. N. Reddy, P. V. Murthy, J. S. Yadav, "Perchloric Acid Supported on Silica Catalyzed Efficient Synthesis of 1,5- benzodiazepines", *Synthetic Communications*, vol. 37, pp. 4117–4122, 2007.
- [159] M. Abdollahi-alibeik, I. Mohammadpoor-baltork, Z. Zaghaghi, B. H. Yousefi, "Efficient synthesis of 1,5-benzodiazepines catalyzed by silica supported 12-tungstophosphoric acid", vol. 9, pp. 2496–2502, 2008.

[160] M. M. Heravi, S. Sadjadi, H. A. Oskooie, R. Hekmatshoar, F. F. Bamoharran, “An Efficient Synthesis of 3H-1,5-benzodiazepine Derivatives Catalyzed by Heteropolyacids as a Heterogeneous Recyclable Catalyst”, *Journal of the Chinese Chemical Society*, vol. 55, pp. 842–845, 2008.

[161] M. S. Singh, S. Chowdhury, “Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: A perfect synergy for eco-compatible organic synthesis”, *RSC Advances*, vol. 2, no. 11, pp. 4547–4592, 2012.

## Capítulo III

### Desarrollo experimental

## 1. Síntesis y caracterización de los catalizadores

#### 1.1 Preparación de los materiales

##### 1.1.1 Reactivos empleados

- Poli(etilenglicol)-block-poli(propilenglicol)-block-poli(etilenglicol) (P123): Aldrich (PM=5400)
- Ácido clorhídrico: Anal Quim (36%v/v)
- Agar Bacteriológico: Britania
- Tetraetilortosilicato (TEOS,  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ): Aldrich (98%)
- Etanol: Anedra (96%v/v)
- Ácido tungstofosfórico (TPA,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ): Fluka (99%)

##### 1.1.2 Procedimiento experimental

###### 1.1.2.1 Síntesis de los soportes. Metodología general

Con el objetivo de obtener un material adecuado para ser utilizado en la inmovilización de ácido tungstofosfórico, se evaluó el efecto de la cantidad de agar incorporada durante la síntesis, el proceso de envejecimiento de la solución y la velocidad de calcinación del sólido obtenido por filtración luego de la reacción (al cual se llamó crudo), sobre las propiedades texturales del material resultante.

La preparación de cada uno de ellos, se llevó a cabo mediante el método sol-gel, siguiendo el procedimiento descrito en la literatura por Yosep Han y colaboradores [1], al cual se le efectuaron algunas modificaciones.

Durante un procedimiento general de síntesis, en un erlenmeyer de 250 ml se colocaron 4 g de P123, 103 ml de solución de HCl 2M y 30 ml de agua destilada. Se añadió un refrigerante, se agitó vigorosamente a 700 rpm con buzo magnético y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se añadieron 9,10 ml (8,5 g) de TEOS y se siguió agitando de la misma manera a 90 °C durante 44 horas. Finalmente, se dejó enfriar la solución, se filtró el sólido formado en Buchner y se lavó tres veces con 40 ml de agua

destilada. El sólido obtenido fue calcinado a 600 °C, durante 2 horas, con una velocidad de calentamiento de 5 °C/minuto, con el objetivo de eliminar la plantilla formadora de poros. Se obtuvieron 2,30 g de soporte, lo que equivale a un rendimiento del 95 %.

#### 1.1.2.1.1 Síntesis de soportes silíceos empleando cantidades crecientes de agar

Teniendo en cuenta el procedimiento experimental descrito en la sección anterior, se sintetizaron materiales incorporando cantidades crecientes de agar. Para ello, se prepararon 0, 20, 40 y 60 ml de una solución acuosa de agar 0,5 % (p/p), a 60 °C. Cada una de las soluciones se utilizó en una experiencia diferente y se incorporaron al erlenmeyer conteniendo el P123 disuelto en HCl y agua a 60 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora y se procedió tal como se detalla en la sección 1.1.2.1 para finalmente obtener el soporte calcinado. Los materiales preparados fueron llamados SM-X, donde X indica el volumen de solución de agar utilizada durante la síntesis (SM-0, SM-20, SM-40 y SM-60). En la Tabla 1 se resumen las condiciones experimentales utilizadas.

Tabla 1. Síntesis de los soportes SM-X

<b>Soporte SM-X*</b>	<b>Volumen de solución de agar 0,5 % (p/p) empleado (ml)</b>	<b>Agar (g)</b>
<b>SM-0</b>	0	0
<b>SM-20</b>	20	0,100
<b>SM-40</b>	40	0,201
<b>SM-60</b>	60	0,302

\*preparados a partir de 4 g de P123, 103 ml de solución de HCl 2M, 30 ml de agua destilada, X ml de solución de agar al 0,5 % (p/p) y 9,10 ml de TEOS, con agitación durante 44 horas y calcinados a 600 °C, 5 °C/minuto, durante 2 horas.



#### 1.1.2.1.2 Síntesis de soportes silíceos calcinados empleando velocidad de calentamiento menor

La influencia de la velocidad de calcinación sobre las propiedades texturales del material, se evaluó preparando los sólidos denominados SM-0 y SM-40, tal como se detalla en el ítem 1.1.2.1.1, utilizando una velocidad de calcinación de 3 °C/minuto, hasta alcanzar los 600 °C, mateniendo esta temperatura durante 2 horas. De esta manera se obtuvieron los soportes que se llamaron SM<sub>C3</sub> y SM-A<sub>C3</sub> haciendo referencia a las condiciones de síntesis cuando no se utilizó solución de agar en el proceso de síntesis y cuando sí se utilizó, respectivamente.

#### 1.1.2.1.3 Síntesis de soportes silíceos envejecidos

Con el objetivo de evaluar el efecto del proceso de envejecimiento sobre las propiedades texturales del material resultante, inicialmente se procedió como se detalló para la obtención de SM<sub>C3</sub> y SM-A<sub>C3</sub>: en un erlenmeyer de 250 ml se colocaron 4 g de P123, 103 ml de solución de HCl 2M, 30 ml de agua destilada, y únicamente para el caso SM-A<sub>C3</sub>, 40 ml de solución de agar 0,5 % (p/p). Se agitó vigorosamente a 700 rpm y 60 °C durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se añadieron 9,10 ml de TEOS y se siguió agitando de la misma manera a 90 °C durante 20 horas. Luego se detuvo la agitación y se dejó envejecer la mezcla de reacción en condiciones estáticas a 90 °C durante 24 horas. Finalmente, se filtró el sólido formado en Buchner y se lavó con agua destilada. El sólido obtenido fue calcinado a 600 °C, durante 2 horas, con una velocidad de calentamiento de 3 °C/minuto. Los soportes resultantes fueron denominados SME<sub>C3</sub> y SME-A<sub>C3</sub>, haciendo referencia a la ausencia o presencia de agar durante la síntesis, respectivamente.

#### 1.1.2.2 Síntesis de los catalizadores

En base a los resultados de las caracterizaciones texturales de los materiales sintetizados utilizando diferentes condiciones experimentales, se seleccionaron aquellos

cuya superficie específica y estructura porosa se consideraron más adecuadas, para la preparación de los catalizadores. Los soportes  $SM_{C3}$ ,  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$  se escogieron para la inmovilización de la fase activa, el ácido tungstofosfórico (TPA,  $H_3PW_{12}O_{40}$ ). Los materiales fueron sintetizados mediante dos procedimientos:

- Impregnación del soporte silíceo con la fase activa.
- Inclusión de la fase activa durante la síntesis del soporte.

En ambos casos se prepararon catalizadores conteniendo un 30 y 40 % (p/p) de ácido tungstofosfórico en el material final. A continuación, se detallan las rutas sintéticas empleadas.

#### 1.1.2.2.1 Catalizadores preparados mediante impregnación del soporte con ácido tungstofosfórico

Los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$  fueron impregnados con una solución de ácido tungstofosfórico en agua:etanol 50 % (v/v), utilizando un exceso de la misma y manteniendo el contacto entre ambas fases hasta la completa evaporación del solvente. Dicho procedimiento permitió una adecuada difusión del TPA dentro de los poros del soporte ya que todas las partículas de sílice estuvieron en contacto íntimo con la solución.

En un experimento típico, 2,3 g de soporte se cubrieron completamente con 25 ml de la solución. Este volumen contenía disuelta la cantidad apropiada de TPA para obtener en el material final 30 y 40 % (p/p) del mismo. Luego de la evaporación completa del solvente (hasta llegar a peso constante), el sólido se separó y finalmente se calcinó a 200 °C durante 2 horas.

La masa de TPA utilizada en cada experiencia se calculó mediante la expresión:

$$C = 100 A / (A + S)$$

donde A es la masa de heteropoliácido que se debe disolver en la solución de agua:etanol 50 % (v/v), S es la masa de soporte que se desea impregnar y C es el % (p/p) de TPA que se desea obtener en el material resultante.

En todos los casos, se prepararon catalizadores conteniendo un 30 y 40 % de ácido tungstofosfórico en el material final. Los mismos fueron llamados  $SM_{C3}\#30$ ,  $SM_{C3}\#40$  (pertenecientes al grupo  $SM_{C3}\#TPA$ ),  $SM-A_{C3}\#30$ ,  $SM-A_{C3}\#40$  (grupo  $SM-A_{C3}\#TPA$ ),  $SME-A_{C3}\#30$  y  $SME-A_{C3}\#40$  (grupo  $SME-A_{C3}\#TPA$ ).

La determinación del contenido real de TPA incorporado en la matriz silícea se obtuvo por diferencia entre la cantidad de heteropoliácido adicionada y aquella que pueda haber quedado como remanente en el recipiente en el que se realizó la síntesis. Los posibles restos de HPA que no fueron incorporados al soporte, fueron cuantificados mediante espectrofotometría de Absorción Atómica. Para ello se lavó el recipiente con una mezcla de etanol:agua (1:1) y se determinó el contenido de W por dicha técnica. Las condiciones de medida se detallan en la sección 1.2.2.

#### 1.1.2.2.2 Catalizadores obtenidos por inclusión de ácido tungstofosfórico durante la síntesis del soporte

Partiendo de la técnica original detallada en 1.1.2.1 se prepararon materiales incluyendo el ácido tungstofosfórico durante el proceso de síntesis de la sílice.

Para ello, en un erlenmeyer de 250 ml se agitó vigorosamente 4 g de P123, 103 ml de solución de HCl 2M y 30 ml de agua destilada, a 60 °C durante 1 hora. Luego se añadieron 9,10 ml de TEOS y 0,986 g de ácido tungstofosfórico disuelto en 1,2 ml de solución etanol:agua 50 % (v/v). Se agitó a 90 °C durante 44 horas. Finalmente, se filtró el sólido formado en Buchner y se lavó tres veces con 40 ml de agua destilada. El sólido obtenido fue calcinado a 500 °C, durante 2 horas con una rampa de calentamiento de 3 °C/minuto. El catalizador obtenido fue llamado  $SM_{C3}@30$ . De manera análoga se preparó el catalizador  $SM_{C3}@40$ , pero utilizando 1,533 g de ácido tungstofosfórico disuelto en 1,8 ml de solución etanol:agua 50 % (v/v). El material  $SM_{C3}@0$  fue preparado sin emplear heteropoliácido. Cabe destacar que la cantidad de TPA utilizada se fijó con el propósito de obtener

contenidos teóricos de 0, 30 y 40 % (p/p) del heteropoliácido en el material final. Este grupo de catalizadores fue denominado  $SM_{C_3}@TPA$ .

Además, se sintetizaron catalizadores mediante la inclusión de ácido tungstofosfórico durante la síntesis del soporte con contenido de agar. Las condiciones experimentales fueron las mismas que las descritas anteriormente. En este caso se añadieron 40 ml de solución de agar 0,5 % (p/p) a la mezcla de 4 g de P123, 103 ml de solución de HCl 2M y 30 ml de agua destilada. Finalmente, se incorporaron 9,10 ml de TEOS y 0, 0,986 y 1,533 g (en tres ensayos diferentes) de ácido tungstofosfórico disuelto en solución etanol:agua 50 % (v/v), con el fin de obtener 0, 30 y 40 % (p/p) del heteropoliácido en el material final, respectivamente. El sólido obtenido por filtración del medio de reacción, fue calcinado a 500 °C, durante 2 horas con una velocidad de calentamiento de 3°C/minuto. Los catalizadores resultantes constituyen el grupo  $SM-A_{C_3}@TPA$  y se denominaron  $SM-A_{C_3}@0$  (sin contenido de fase activa),  $SM-A_{C_3}@30$  y  $SM-A_{C_3}@40$ .

Por último, se prepararon los materiales  $SME-A_{C_3}@0$ ,  $SME-A_{C_3}@30$  y  $SME-A_{C_3}@40$  (grupo  $SME-A_{C_3}@TPA$ ) siguiendo el procedimiento descrito para los catalizadores  $SM-A_{C_3}@TPA$ , teniendo en cuenta que la mezcla de reacción constituida por el P123, las soluciones de HCl, agar, el TEOS y el TPA, se agitó a 90 °C durante 20 horas y luego se dejó envejecer en condiciones estáticas a 90 °C durante 24 horas.

Con el objetivo de conocer la cantidad de heteropoliácido que se incorporó a la matriz silícea luego de la síntesis de los catalizadores, se realizó un balance de masa entre la cantidad de TPA adicionada inicialmente y aquella que quedó remanente en la solución, luego del proceso de filtración del sólido. Los posibles restos de TPA que no fueron incorporados al soporte, es decir, aquellos que permanecieron en dicha solución, fueron cuantificados mediante espectrofotometría de Absorción Atómica. Las condiciones de medida se detallan en la sección 1.2.2.

#### 1.1.2.3 Catalizadores sintetizados

Los catalizadores preparados cuyo procedimiento experimental se ha descrito en la sección 1.1.2.2, fueron organizados en grupos y se detallan en la Figura 1.

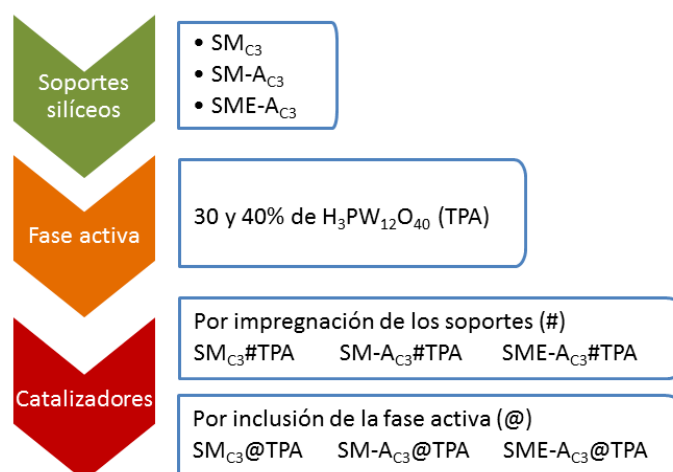


Figura 1. Catalizadores sintetizados

## 1.2 Caracterización de los materiales

Los materiales sintetizados fueron caracterizados mediante las técnicas fisicoquímicas que se detallan a continuación.

### 1.2.1 Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77 K

Las isotermas de adsorción/desorción de nitrógeno a 77 K de los materiales sintetizados, se obtuvieron en un equipo Micromeritics ASAP 2020. Las muestras fueron previamente desgasificadas a 100 °C por 700 minutos, bajo una presión de 30 mm de Hg.

### 1.2.2 Espectrofotometría de Absorción Atómica

La cantidad de heteropoliácido incluido en la matriz silícea ( $C_f$  expresada en % (p/p)) se determinó mediante el balance de masa entre la cantidad de heteropoliácido añadido al sistema de reacción ( $C_i$  expresada en mg) y la cantidad de TPA no incorporado ( $C_r$  expresada en mg), es decir, que queda remanente en el equipo utilizado para la síntesis. Esta última, se estimó a partir de la medida de la concentración de W en las aguas madres de reacción

utilizando espectrofotometría de absorción atómica. Teniendo en cuenta la masa molar del  $H_3PW_{12}O_{40}$  (MM(TPA)) y del W (MM(W)), Cf se calculó mediante la siguiente expresión:

$$Cf = \frac{100.(Ci - \frac{Cr.MM(TPA)}{12.MM(W)})}{masadecatizador}$$

El espectrofotómetro de absorción y emisión atómica utilizado se trata de un equipo marca IL457 de Instrumentation Laboratory Inc. El equipo es de simple canal y consta de doble haz con monocromador de 330 mm de distancia focal. La fuente de luz utilizada fue una lámpara de cátodo hueco, conteniendo únicamente el elemento a ser determinado. Las condiciones de trabajo para la determinación de wolframio fueron: longitud de onda 255,1 nm, ancho de banda 0,3 nm, corriente de lámpara 15 mA, amplificación del fototubo 800 V, altura del mechero 4 mm y llama de  $N_2O$  acetileno en relación volumétrica 14:11.

### 1.2.3 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Las imágenes que se exhiben en este trabajo fueron adquiridas con un microscopio electrónico de barrido marca Philips 505, con un voltaje de 25 eV y un aumento desde X40 hasta X1000. Las muestras fueron metalizadas previamente con oro. Además se realizaron imágenes de los mapeos de Si (adquirido empleando la línea K) y de W (empleando la línea L).

### 1.2.4 Microscopía electrónica de transmisión (TEM) y análisis dispersivo de energías de rayos X (EDX)

Las imágenes TEM que se presentan en el presente trabajo de tesis, fueron de alta resolución y adquiridas utilizando el equipo FEI Talos F200X (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.). Además se realizó la caracterización química de las muestras mediante mapeo de composición. Para ello se trabajó en modo STEM junto con la técnica de

energía dispersiva de rayos X (EDX). Las muestras se suspendieron en alcohol isopropílico y se dejaron caer sobre una rejilla de cobre.

#### 1.2.5 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

Los espectros FT-IR de las muestras sólidas que se presentan en este trabajo, se registraron con un equipo Bruker IFS 66 empleando pastillas de aproximadamente 1 % (p/p) de la muestra en KBr. El rango estudiado para la medida estuvo comprendido entre 400 y 4000  $\text{cm}^{-1}$  con una resolución de 2  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1.2.6 Espectroscopia Raman

Los espectros Raman de las muestras sintetizadas fueron adquiridos empleando un equipo FTRaman modelo RamII de Bruker, con línea excitatriz 1064 nm, a una potencia de 300-700 mW, realizando de 2000 a 4000 scans y en un rango espectral de 2000 a 43  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1.2.7 Difracción de Rayos X (DRX)

Los difractogramas de los materiales preparados fueron adquiridos con un equipo PANalytical modelo X'Pert Pro 3373/00, utilizando radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,5403 \text{ \AA}$ ), operando a 40 mA y 40 kV en la fuente de alta tensión, comprendiendo un ángulo de barrido ( $2\theta$ ) en el rango entre 5° y 70°, empleando un paso de 0.02° y una velocidad de barrido de 2° por minuto.

#### 1.2.8 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

Los espectros fotoelectrónicos de rayos X presentados en el presente trabajo se obtuvieron con un espectrómetro PHI 5700 de Physical Electronics, el cual dispone de un detector multicanal y radiación no monocromática de Mg K $\alpha$  (300 W, 15 kV y 1486,6 eV). Los espectros se registraron en el modo de energía de paso constante a 29,35 eV, utilizando

un área de análisis de 720  $\mu\text{m}$  de diámetro. La referencia de carga se midió contra carbono adventicio (C 1s a 284,8 eV). Se utilizó un paquete de software PHI ACCESS ESCA-V6.0 F para la adquisición y análisis de datos. Se restó un fondo de tipo Shirley de las señales. Los espectros registrados se ajustaron utilizando curvas Gaussiana-Lorentziana para determinar las energías de enlace de los diferentes niveles de elementos principales con mayor precisión.

#### 1.2.9 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido que se exhiben en este trabajo, fueron adquiridos con un espectrómetro Bruker Avance-III HD equipado con un imán de calibre estrecho de 14.1 T que funciona a frecuencias de Larmor de 600,09; 242,92 y 119,21 MHz para  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  y  $^{29}\text{Si}$ , respectivamente. Las muestras en polvo se empaquetaron en los rotores de  $\text{ZrO}_2$  y se giraron a temperatura ambiente a diferentes velocidades de giro del ángulo mágico (MAS). Los espectros  $^{31}\text{P}$  y  $^{29}\text{Si}$ -RMN se registraron utilizando experimentos de desacoplamiento de alta potencia (hpdec) a una velocidad MAS de 15 kHz en una sonda MAS de 3,2 y 2,5 mm, respectivamente. Los espectros  $^1\text{H}$ -RMN se registraron en una sonda MAS de 2,5 mm utilizando experimentos de excitación de pulso único en un MAS de 30 kHz. Los cambios químicos para  $^1\text{H}$  y  $^{29}\text{Si}$  (en ppm) son relativos a  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ . Para  $^{31}\text{P}$  se utilizó una solución de ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 85 %) como estándar (0 ppm).

#### 1.2.10 Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La termogravimetría se realizó en un equipo Shimadzu DT-50. Los análisis se llevaron a cabo en atmósfera de helio, usando entre 20 y 50 mg de sólido, y una velocidad de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ . El rango de temperatura estudiado fue de 30 a 500  $^{\circ}\text{C}$ .

La calorimetría diferencial de barrido se realizó en un equipo DSC-50 Shimadzu, utilizando una masa de muestra entre 5 y 10 mg, la cual fue colocada en una cápsula de platino, la velocidad de calentamiento fue de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ , se midió bajo atmósfera inerte de  $\text{N}_2$  a 10 ml/minuto y el rango de temperatura analizado fue de 25 a 500  $^{\circ}\text{C}$ .



### 1.2.11 Titulación potenciométrica con n-butilamina

Para las muestras presentadas en este trabajo, la titulación potenciométrica se llevó a cabo realizando una suspensión a partir de una masa conocida de sólido (0,05 g) en acetonitrilo (45 ml), la cual se agitó durante 3 horas. La titulación se realizó con una solución 0,05 N de n-butilamina en acetonitrilo a un caudal de 0,05 cm<sup>3</sup>/min, utilizando un equipo automático Titrino794 marca Metrohm AG. La medida de la variación del potencial de electrodo en mV (E), se realizó mediante un electrodo de pH combinado, de una sola unión, cuerpo de vidrio (HI 1131B) 211 y un electrodo de doble unión.

### 1.3 Síntesis de esferas milimétricas de sílice

Dentro de las perspectivas futuras del trabajo desarrollado, se encuentra la de utilizar los materiales con mejor desempeño catalítico como catalizadores en reacciones heterogéneas del tipo fluido-sólido, por lo que se han preparado esferas de sílice de tamaño calibrado, a partir de los materiales sintetizados previamente.

En este sentido, la síntesis de “pellets” esféricos se llevó a cabo siguiendo los lineamientos generales descritos por Yosep Han y colaboradores [1], el cual utiliza el método conocido como goteo en aceite. Para ello, se prepararon los soportes de sílice que llamamos SM<sub>C3</sub> y SM-A<sub>C3</sub>, cuya síntesis se detalló anteriormente (sección 1.1.2.1.2), con la salvedad que no fueron sometidos al proceso de calcinación. La síntesis consistió en colocar en un tubo de reacción 3 g del sólido con 0,28 g de agar, 0,024 g de hexametáfosfato de sodio y 8 ml de agua destilada, se calentó a 75 °C por 24 horas, con agitación constante y a reflujo. El barro obtenido (algunos autores lo llaman *slurry* [2]) fue goteado en caliente, desde una jeringa cuya boca era de 3 mm de diámetro, sobre la superficie de una columna de parafina líquida de 50 cm de altura, contenida en una probeta graduada. Las esferas gelificadas fueron recogidas del fondo del recipiente y lavadas con acetona en un vaso de precipitado. Finalmente se dejaron secar a temperatura ambiente y se calcinaron a 600 °C por 2 horas con una velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto. Las esferas obtenidas fueron llamadas SS<sub>C1</sub> y SS-A<sub>C1</sub>, haciendo referencia al material de partida de cada una de

ellas,  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$  respectivamente. En la Figura 2 se esquematiza el procedimiento experimental llevado a cabo.

Las esferas de sílice fueron caracterizadas mediante isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K y microscopia electrónica de barrido con el objetivo de conocer sus propiedades texturales y morfológicas.

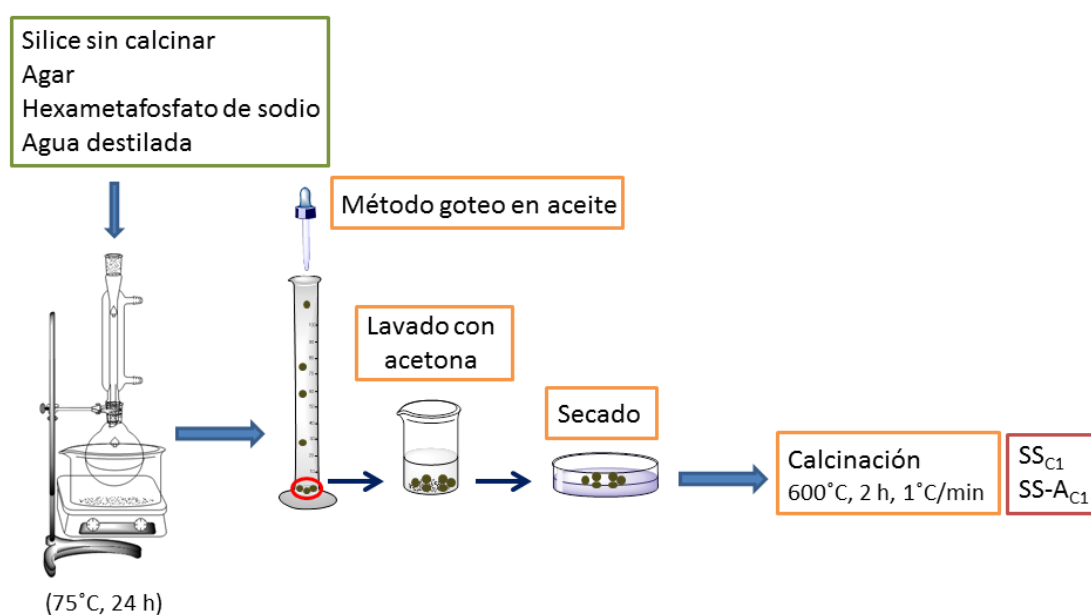


Figura 2. Síntesis de esferas de sílice

## 2. Evaluación catalítica

## 2.1 Síntesis de 3H-1,5-benzodiazepinas mediante procedimientos ecocompatibles

En este apartado se detallan las experiencias llevadas a cabo con el objetivo de evaluar la performance catalítica de los materiales con destacadas propiedades texturales y ácidas, preparados durante la realización de esta tesis doctoral. La reacción estudiada se presenta en la Figura 3 y comprende la formación de la 3H-1,5-benzodiazepina a partir de la reacción de condensación entre una 1,2-fenilendiamina sustituida y diferentes 1,3-difenil-1,3-propanodionas como reactivos de partida. Los procedimientos experimentales utilizados se enmarcan dentro de los Doce Principios de la Química Verde. En este contexto, para la evaluación de los materiales sintetizados, se procuró evitar la generación de residuos y el empleo de sustancias auxiliares como es el caso del solvente de reacción (todos los ensayos catalíticos se llevaron a cabo en condiciones libres de solvente), así como también el empleo de una baja temperatura de reacción, de modo que esta sea lo más próxima a las condiciones ambientales, con el objetivo de minimizar el consumo energético. De esta manera, se priorizó el uso de metodologías ecocompatibles que generen productos de toxicidad reducida.

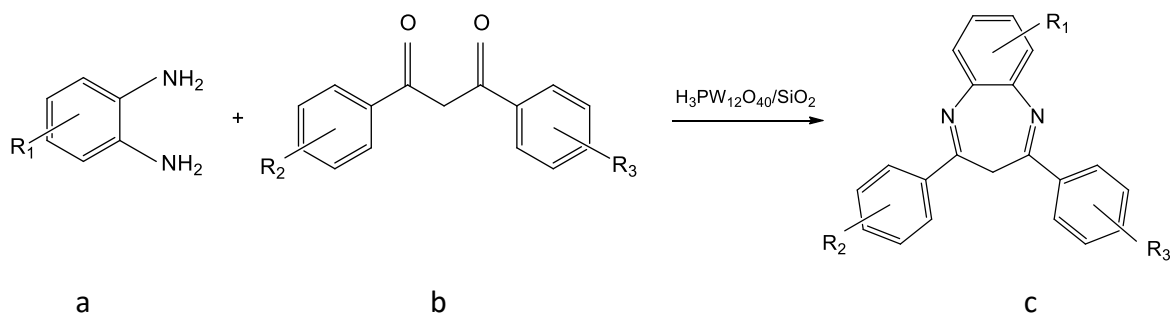


Figura 3. Reacción de condensación entre 1,2-fenilendiamina sustituida (a) y diferentes 1,3-difenil-1,3-propanodionas (b) para obtener la 3H-1,5-benzodiazepina correspondiente (c)

En primer lugar, se detallará la metodología general seguida, así como también los reactivos y equipamiento empleado (sección 2.2 a 2.5). Con el objetivo de evaluar las condiciones experimentales óptimas de reacción, se tomó como modelo la síntesis de 2,4-

difenil-3H-1,5-benzodiazepina a partir de 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona (sección 2.6). A partir de las mismas, se ensayó la actividad catalítica de los materiales preparados en este trabajo, con destacadas propiedades texturales, sobre dicha reacción. Estas experiencias se detallan en la sección 2.7. Seguidamente fue evaluado el reuso del catalizador con mejor desempeño catalítico (sección 2.8). Finalmente, para explorar el alcance y la generalidad del método de síntesis de las 1,5-benzodiazepinas se sintetizaron algunas de ellas a partir de 1,2-fenilendiaminas sustituidas y diferentes 1,3-difenil-1,3-propanodionas. Dichas experiencias se detallan en la sección 2.9 de este apartado. Los resultados obtenidos se analizaron y discutieron teniendo en cuenta las propiedades fisicoquímicas de los materiales seleccionados.

#### 2.2 Consideraciones generales

Todos los ensayos catalíticos fueron realizados siguiendo los lineamientos expuestos en la bibliografía [3]. Un tubo de reacción acoplado a un refrigerante fue utilizado como reactor. Los calentamientos se realizaron en un baño termostático, empleando vaselina o aceite de siliconas como líquidos calefactores, control de temperatura y agitación magnética. El avance de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa delgada (CCD) utilizando cromatofolios de gel de sílice extendida sobre aluminio (Merck, los cuales presentaban indicador de fluorescencia). La visualización de los cromatogramas se realizó con lámpara UV de 254 nm. El criterio adoptado para considerar finalizada una reacción consistió en la desaparición de uno de los reactivos o la observación de constancia en el aspecto del cromatograma de dos alícuotas consecutivas.

En las experiencias preparativas los extractos orgánicos fueron secados con sulfato de sodio o magnesio anhidro filtrándose posteriormente el mismo. La evaporación del solvente se llevó a cabo en un evaporador rotatorio Fidmay conectado a una bomba de vacío. El producto de evaporación se secó en estufa calefactora conectada a vacío, hasta llegar a valores de peso constantes.

Los productos, cuando fue necesario, se purificaron mediante cromatografía en columna, empleando columnas de vidrio, empacadas con una suspensión de sílice

(Grace-Davison, grado 62), usando como solvente de elución mezclas de éter de petróleo:AcOEt de polaridad creciente en el orden (7:3), (6:4) y (5:5). La aplicación de la mezcla se realizó generalmente en forma de cabeza de columna con la mezcla adsorbida en una pequeña cantidad de sílice, aunque en ocasiones se optó por la aplicación en solución. Posteriormente, la columna se desarrolló practicando una elución por gradiente.

La conversión y la selectividad, se evaluaron mediante cromatografía gaseosa (CG). Para ello se tomaron muestras con una punta de espátula, a diferentes tiempos, las cuales se pusieron en contacto con 1 ml de una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$  en proporción 1:1. Posteriormente, se separó la fase orgánica y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Luego de filtrar el desecante, se inyectó esta solución en el cromatógrafo. La cantidad relativa de reactivos y productos fue evaluada según la relación de áreas facilitadas por el integrador. No fue necesario el uso de curvas de calibración ya que ensayos previos realizados en simultáneo, mostraron que los valores obtenidos por la relación de áreas adquiridas mediante CG, se corresponden con aquellos logrados por cromatografía en columna preparativa.

Por último, se realizaron  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los productos obtenidos disueltos en  $\text{d}_6$ -DMSO a 20 °C. Debido a que dichos compuestos son conocidos y su caracterización se encuentra ampliamente detallada en la literatura, no se realizó para el presente trabajo una caracterización exhaustiva para cada sustancia. Sólo se practicó una de las técnicas mencionadas que permitiera corroborar la estructura del compuesto con los datos bibliográficos.

#### 2.3 Reactivos y materiales de partida

##### *Reactivos inorgánicos.*

Sulfato de sodio anhidro: Anedra, puro.

Silica gel: Grace-Davison, grado 62, 60 x 200 mesh.

##### *Reactivos orgánicos.*

##### *Solventes:*

Los solventes que se mencionan a continuación fueron utilizados sin purificación previa:

-Tolueno: Carlo Erba, RPE.

-Diclorometano: Anedra, reactivo analítico.

-Éter de petróleo: Dorwil, grado cromatográfico, 30-65 °C.

-Etanol absoluto: Anedra, reactivo analítico.

*Aminas:*

- 1,2-Fenilendiamina: Aldrich, 99,5 %
- 3-Metil-1,2-fenilendiamina: Aldrich, 97 %
- 4-Cloro-1,2-fenilendiamina: Aldrich, 97 %
- 4-Bromo-1,2-fenilendiamina: Aldrich, 97 %
- 4-Nitro-1,2-fenilendiamina: Aldrich, 98 %

*Cetonas:*

- 1,3-Difenil-1,3-propanodiona: Aldrich, 98 %

Las 1-(2-Hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas que se mencionan a continuación fueron sintetizadas previamente en nuestro grupo de investigación según un método general descrito en la literatura [4].

- 1-(2-Hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento: 82 %, P.f.: 118-119 °C (P.f. de literatura: 121 °C [4]). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 240 (M<sup>+</sup>, 13 %), 121 (24 %), 105 (100 %), 77 (36 %).
- 1-fenil-3-(2-hidroxil-5-metilfenil)-1,3-propanodiona: Rendimiento: 77 %, P.f.: 90-91 °C (P.f. de literatura: 92-94 °C [5]).
- 1-fenil-3-(2-hidroxil-5-clorofenil)-1,3-propanodiona: Rendimiento: 75 %, P.f.: 112-113 °C (P.f. de literatura: 107-110 °C [5]).

El compuesto 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-( $\alpha$ -naftil)-1,3-propanodiona fue sintetizado previamente según un método general detallado en la literatura [6]. Rendimiento: 87 %,

P.f.: 189-190 °C (P.f. de literatura: 188-189 °C [7]). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 324 (M+, 7 %), 155 (100 %), 128 (15 %), 127 (46 %), 77 (6 %).

#### *Materiales:*

- Ácido tungstofosfórico,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ : Fluka (grado microscopía). Acrónimo: TPA
- Soporte de sílice sintetizado en el presente trabajo mediante el método sol-gel utilizando TEOS como precursor y P123 como formador de poros, calcinado a 600 °C (Capítulo III, Sección 1.1.2.1.2). Acrónimo:  $\text{SM}_{\text{C}_3}$
- Catalizador a base de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  soportado por el método de impregnación sobre sílice, con un 30 % de TPA en el material final: preparado en nuestro laboratorio en el presente trabajo, cuyo detalle experimental se describe en la Sección 1.1.2.2.1 del Capítulo III. Acrónimo:  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#30$
- Catalizador a base de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  soportado por el método de impregnación sobre sílice, con un 40 % de TPA en el material final: preparado en el presente trabajo y cuya metodología experimental se describe en el Capítulo III, Sección 1.1.2.2.1. Acrónimo:  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#40$
- Soporte de sílice sintetizado en este trabajo mediante método sol-gel utilizando TEOS como precursor y P123 como formador de poros, calcinado a 500 °C (Capítulo III, Sección 1.1.2.2.2). Acrónimo:  $\text{SM}_{\text{C}_3}@0$
- $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  incluido en un 30 % durante la preparación del soporte: preparado en nuestro laboratorio para el presente trabajo, (Capítulo III, Sección 1.1.2.2.2). Acrónimo:  $\text{SM}_{\text{C}_3}@30$
- $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  incluido en un 40 % durante la preparación del soporte: preparado en el presente trabajo y cuya descripción se detalla en el Capítulo III, Sección 1.1.2.2.2. Acrónimo:  $\text{SM}_{\text{C}_3}@40$



#### 2.4 Equipamiento utilizado

- Espectrómetro de resonancia magnética nuclear marca Varian Mercury Plus 200, operándose a una frecuencia de 200 MHz para  $^1\text{H}$ -RMN y 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ -RMN. Espectrómetro de resonancia magnética nuclear marca BrukerAdvance DPX 400, operándose a una frecuencia de 400 MHz para  $^1\text{H}$ -RMN y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ -RMN. Se utilizó cloroformo o dimetilsulfóxido deuterados ( $\text{CDCl}_3$  y  $\text{d}_6\text{-DMSO}$  Aldrich) para disolver las muestras y tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia.
- Espectrómetro de masas Perkin Elmer Q-Mass 910, acoplado a un cromatógrafo gaseoso Perkin Elmer Autosystem.
- Cromatógrafo gaseoso Shimadzu 2014 con una columna capilar cuyo relleno es de SPB-1 y dimensiones 30 m x 0,32 mm x 1,0  $\mu\text{m}$  de espesor de película. El detector es de tipo FID. La distribución de los productos fue cuantificada mediante un integrador Shimadzu C-R34.
- Aparato Büchi-Tottoli para la determinación de puntos de fusión.

#### 2.5 Procedimiento experimental para la síntesis de las 1,5- benzodiazepinas en estudio

Para llevar a cabo un experimento modelo, en un tubo de reacción se colocaron cantidades predeterminadas de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 1,2-fenilendiamina y el catalizador cuya actividad se quiere evaluar. Todos los ensayos fueron realizados en condiciones libres de solvente. Se colocó refrigerante y se agitó durante 1 hora a 90 °C. La reacción fue seguida mediante cromatografía en capa delgada empleando como solvente de elución éter de petróleo:AcOEt en proporción 4:1. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo 3 veces con 2 ml de tolueno caliente. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó en rotavapor. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna empleando mezclas de solventes éter de petróleo-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto puro fue secado en estufa con vacío hasta valores de peso constante.

## 2.6 Optimización de las condiciones de reacción. Evaluación catalítica del TPA másico en la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina

Para evaluar las mejores condiciones experimentales en las que se debe llevar a cabo la reacción de obtención de las 1,5-benzodiazepinas en estudio, se realizaron una serie de ensayos catalíticos siguiendo el procedimiento descrito en la sección 2.5 para un experimento modelo. La reacción evaluada fue la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina a partir de 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona (Figura 4), utilizando ácido tungstofosfórico másico como catalizador.

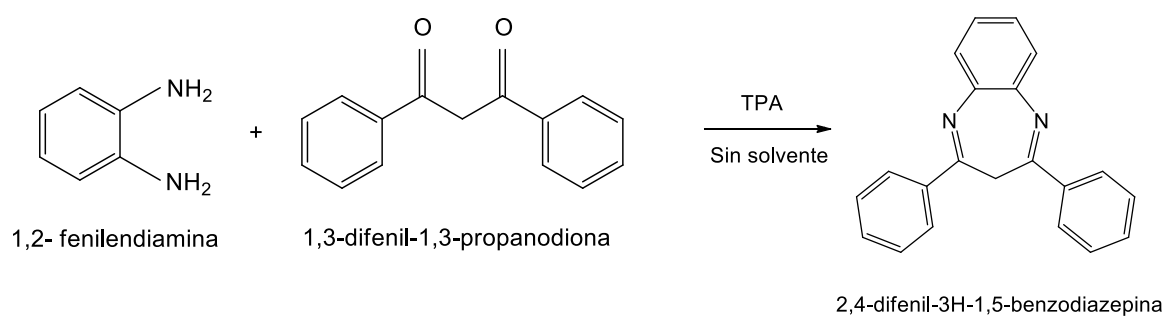


Figura 4. Síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina

Esta sección se encuentra dividida en cuatro partes, teniendo en cuenta las variables experimentales evaluadas y en cada una de ellas se describen los diferentes ensayos realizados:

### 2.6.1 Optimización de la temperatura de reacción

### 2.6.2 Optimización de la relación molar entre los sustratos

### 2.6.3 Optimización de la cantidad de catalizador empleado en la reacción

### 2.6.4 Optimización del tiempo de reacción

#### 2.6.1 Optimización de la temperatura de reacción

*Experiencia 1:* en un tubo de reacción se colocaron 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona y 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina, se colocó un refrigerante y se agitó a 25 °C durante 1 hora. El grado de avance de la reacción se controló por CCD utilizando éter de petróleo:AcOEt en proporción (4:1) como solvente de desarrollo. Luego del tiempo fijado, no se observó formación de producto. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 1.

*Experiencia 2:* se procedió como en la experiencia 1, pero en este caso la temperatura de la reacción fue de 40 °C. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 2.

*Experiencia 3:* se procedió como en la experiencia 1, pero la temperatura de reacción fue de 60 °C. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 3.

*Experiencia 4:* se llevó a cabo tal como se describe la experiencia 1, pero con una temperatura de reacción de 80 °C. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 4.

*Experiencia 5:* se realizó como la experiencia 1, pero en este caso la temperatura de la reacción fue de 90 °C. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 5.

*Experiencia 6:* se procedió como en la experiencia 1, con una temperatura de reacción de 100 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo 3 veces con 2 ml de tolueno caliente. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó en rotavapor. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna empleando mezclas de solventes éter de petróleo-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto

puro fue secado en estufa con vacío. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 6.

*Experiencia 7:* consistió en un experimento en donde se evaluó si el soporte sin fase activa incorporada (TPA), poseía actividad catalítica sobre la reacción en estudio. Para ello, en un tubo de reacción se colocaron 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina y 24 mg del soporte SM<sub>C3</sub>, se colocó un refrigerante y se agitó a 90 °C durante 1 hora. La reacción fue analizada en función del tiempo, mediante cromatografía en capa delgada empleando éter de petróleo:AcOEt en proporción 4:1 como solvente de corrida. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo 3 veces con 2 ml de tolueno caliente. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó en rotavapor. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna empleando mezclas de solventes éter de petróleo-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto puro fue secado en estufa con vacío hasta valores de peso constante. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 7.

*Experiencia 8:* se procedió como en la experiencia 7, pero utilizando SM<sub>C3</sub>@0 como soporte. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.1, Tabla 13, Entrada 8.

#### 2.6.2 Optimización de la relación molar entre los sustratos

*Experiencia 9:* en un tubo de reacción se colocaron 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona y 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina, de modo de tener una proporción 2:1 entre la amina y la diona. Se añadió 1 % mmol de TPA respecto a la diona (7,2 mg), se colocó un refrigerante y se agitó a 90 °C durante 1 hora. El grado de avance de la reacción se controló por CCD utilizando éter de petróleo:AcOEt en proporción 4:1 como solvente de elución. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo 3 veces con 2 ml de tolueno caliente. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó en rotavapor y el residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna empleando como solvente de elución mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente. El

producto puro fue secado en estufa con vacío hasta valores de peso constante. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.2, Tabla 14, Entrada 1.

*Experiencia 10:* se procedió como en la experiencia 9, pero utilizando una relación equimolar de 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona. El ensayo se realizó a partir de 0,25 mmol de cada reactivo. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.2, Tabla 14, Entrada 2.

*Experiencia 11:* se realizó llevando a cabo el mismo procedimiento que en la experiencia 9, cambiando la relación molar entre la amina y la diona a 3:1. Se utilizó 0,75 mmol de 1,2-fenilendiamina y 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.2, Tabla 14, Entrada 3.

#### 2.6.3 Optimización de la cantidad de catalizador empleado

Tomando de partida la experiencia 9, la cual se llevó a cabo a partir de 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina y 1 % mmol de TPA respecto a la diona (7,2 mg), colocados en un tubo de reacción y agitando a 90 °C durante 1 hora, se realizaron otros dos ensayos variando la cantidad de catalizador empleado.

*Experiencia 12:* se procedió como en la experiencia 9, pero utilizando 3,6 mg de TPA, logrando una relación 0,5 % mmol de TPA respecto a la diona. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.3, Tabla 15, Entrada 1.

*Experiencia 13:* se realizó siguiendo el procedimiento descrito en la experiencia 9, usando 14,4 mg de TPA, es decir, una relación 2 % mmol de TPA respecto a la diona. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.3, Tabla 15, Entrada 3.

#### 2.6.4 Optimización del tiempo de reacción

El tiempo óptimo de reacción se evaluó a partir de la experiencia 9, en la cual se trató 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina y 1 % mmol de TPA respecto a la diona (7,2 mg), en un tubo de reacción con agitación a 90 °C durante 1 hora. Se realizaron ensayos con menor tiempo de reacción y otros variando en forma simultánea la temperatura. A continuación, se detallan cada uno de ellos:

*Experiencia 14:* se llevó a cabo como en la experiencia 9, a 90 °C durante un tiempo de reacción de 15 minutos. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.4, Tabla 16, Entrada 1.

*Experiencia 15:* se procedió tal como se detalla para la experiencia 9, a 90 °C por un tiempo de 30 minutos. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.4, Tabla 16, Entrada 2.

*Experiencia 16:* se realizó como la experiencia 9, a 90 °C pero prolongando el tiempo de reacción a 120 minutos. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.4, Tabla 16, Entrada 4.

*Experiencia 17:* se procedió como se indica para la experiencia 9, disminuyendo la temperatura de reacción a 25 °C y prolongando el tiempo de reacción hasta 3 horas. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.4, Tabla 16, Entrada 5.

*Experiencia 18:* se llevó a cabo como se indica para la experiencia 9, disminuyendo la temperatura de reacción a 50 °C y prolongando el tiempo de reacción hasta 3 horas. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.1.4, Tabla 16, Entrada 6.

## 2.7 Evaluación catalítica de los catalizadores pertenecientes a los grupos $SM_{C_3}\#TPA$ y $SM_{C_3}@TPA$

A partir de las condiciones experimentales óptimas obtenidas para la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina, se ensayó la actividad catalítica de los materiales preparados y caracterizados en este trabajo:  $SM_{C_3}\#30$ ,  $SM_{C_3}\#40$ ,  $SM_{C_3}@30$  y  $SM_{C_3}@40$ . Los soportes correspondientes,  $SM_{C_3}$  y  $SM_{C_3}@0$  fueron evaluados en las experiencias 7 y 8 respectivamente. A continuación, se describen las experiencias realizadas para evaluar la performance catalítica de los catalizadores mencionados anteriormente:

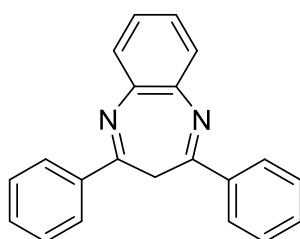
*Experiencia 19:* en un tubo de reacción se mezclaron 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina con la cantidad de catalizador  $SM_{C_3}\#30$  que proporcione una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona (24 mg). Se agitó a 90 °C durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con 2 ml de tolueno caliente. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó en rotavapor. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna empleando mezclas de solventes éter de petróleo-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto puro fue secado en estufa con vacío hasta valores de peso constante. La benzodiazepina se obtuvo con un 65 % de rendimiento. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.2, Tabla 17, Entrada 2.

*Experiencia 20:* se procedió como en la experiencia 19, utilizando 18 mg de catalizador  $SM_{C_3}\#40$ , proporcionando una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona. La benzodiazepina se obtuvo con un 69 % de rendimiento. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.2, Tabla 17, Entrada 3.

*Experiencia 21:* se llevó a cabo como se describe para la experiencia 19, utilizando 24 mg del catalizador  $SM_{C_3}@30$ , lo cual equivale a una proporción de 1 % mmol de TPA respecto a la diona. La benzodiazepina se obtuvo con un 52 % de rendimiento. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.2, Tabla 17, Entrada 5.

*Experiencia 22:* se realizó como se detalla la experiencia 19, empleando el catalizador  $SM_{C3}@40$  en una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona (18 mg). La benzodiazepina se obtuvo con un 59 % de rendimiento. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.2, Tabla 17, Entrada 6.

Para corroborar la estructura del compuesto obtenido con los datos bibliográficos, se realizaron los espectros de  $^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN de los productos de reacción de las experiencias 9 y 19, disueltos en  $d_6$ -DMSO.



P.f.: 135-136 °C (etanol), 137-138 °C (hexano) (P.f. de literatura: 138-140 °C [8]).

$^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3,70 (2H, br s); 7,38 (2H, dd J = 3 Hz; 6 Hz); 7,41- 7,47 (6H, m); 7,64 (2H, dd J = 3 Hz; 6 Hz ); 7,97-8,01 (4H, m).

$^{13}C$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  35,1; 125,5; 128,2; 128,7; 128,7; 130,6; 137,3; 140,7; 154,2.

#### 2.8 Reuso de los catalizadores

Finalmente, se estudió el reuso del catalizador  $SM_{C3}\#30$  por haber exhibido el mejor desempeño catalítico para la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina. Para tal fin se llevaron a cabo cuatro ensayos consecutivos de la reacción entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona, en las condiciones óptimas de reacción establecidas: relación molar entre sustratos 2/1 respectivamente, catalizador en un 1 % mmol de TPA respecto a la diona, condiciones libres de solvente, agitación a 90 °C durante 1 hora. Finalizada la experiencia 19, la mezcla se extrajo 3 veces con 2 ml de tolueno caliente, el catalizador se



separó mediante filtración y se lavó con 4 ml de tolueno. Luego se secó en vacío a 90 °C hasta valores de peso constante. Posteriormente, el catalizador se reutilizó en las condiciones de síntesis optimizadas. El ciclo de recuperación-reuso del catalizador se practicó tres veces correspondiendo a las *experiencias 23, 24 y 25* y cuyos resultados se exhiben en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.3, Tabla 18, Entradas 2, 3 y 4, respectivamente.

## 2.9 Síntesis de 1,5-benzodiazepinas sustituidas

Para explorar el alcance del empleo del catalizador SM<sub>C3</sub>#30 en la síntesis de 1,5-benzodiazepinas, una variedad de 1,2-fenilendiaminas que contienen sustituyentes en el anillo aromático, tales como 3-CH<sub>3</sub>, 4-Cl, 4-Br y 4-NO<sub>2</sub>, cuyas estructuras se presentan en la Figura 5a, b, c y d, respectivamente, se hicieron reaccionar con 1,3-difenil-1,3-propanodiona para dar la 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina correspondiente.

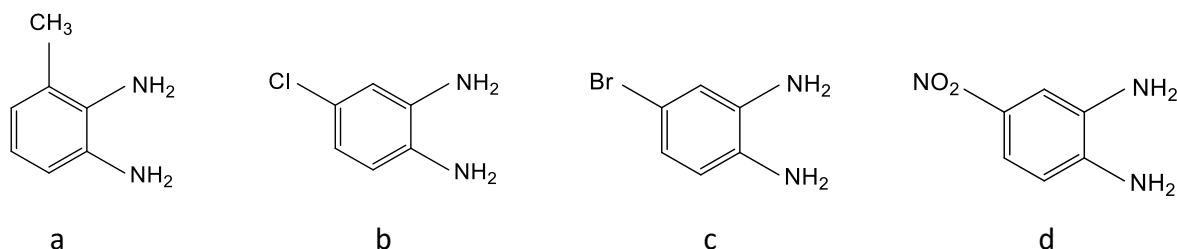
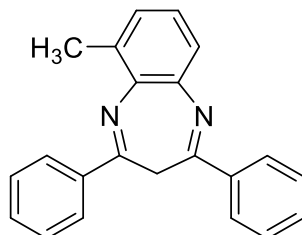


Figura 5. Aminas utilizadas en la síntesis de 1,5-benzodiazepinas sustituidas

Considerando las condiciones óptimas de síntesis encontradas para la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina, se procedió para la preparación de 1,5-benzodiazepinas sustituidas. Para ello, en un tubo de reacción se mezclaron 0,5 mmol de la amina, 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona y 24 mg del catalizador SM<sub>C3</sub>#30, proporcionando una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona. Se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con 2 ml de tolueno caliente. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó en rotavapor. El residuo sólido se purificó

mediante cromatografía en columna empleando mezclas de solventes éter de petróleo-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto puro fue secado en estufa con vacío, se determinó su punto de fusión y se caracterizó mediante  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

*Experiencia 26: Preparación de 2,4-Difenil-6-metil-3H-1,5-benzodiazepina*



Reactivos de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 3-metil-1,2-fenilendiamina

Rendimiento: 75 %

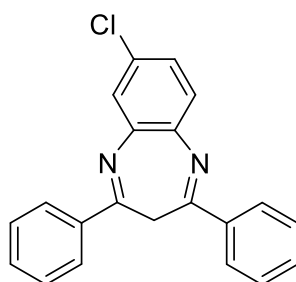
P.f.: 98-100 °C (etanol) (coincide con el P.f. reportado en la literatura [3])

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  2,60 (3H, s); 3,70 (2H, br s); 7,24-7,30 (2H, m); 7,41-7,51 (7H, m); 7,98-8,05 (4H, m).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  18,7; 35,0; 125,1; 126,5; 128,1; 128,2; 128,6; 128,7; 129,3; 130,4; 130,5; 136,3; 137,4; 137,5; 139,1; 140,4; 151,8; 153,9.

Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 2.

*Experiencia 27: Preparación de 2,4-difenil-7-cloro-3H-1,5-benzodiazepina*



Reactivos de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 4-cloro-1,2-fenilendiamina.

Rendimiento: 68 %

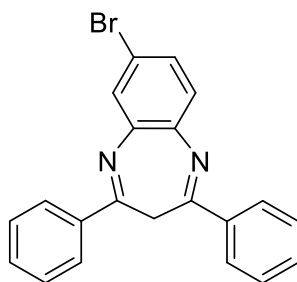
P.f.: 160-162 °C (etanol) (coincide con el P.f. reportado en la literatura [3])

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3,70 (2H, br s); 7,31 (1H, dd  $J=2,3$  Hz; 8,4 Hz); 7,42- 7,49 (6H, m); 7,56 (1H, dd  $J=0,45$  Hz; 8,4Hz); 7,63 (1H, dd  $J=0,45$  Hz;  $J=2,3$  Hz); 7,97- 8,00 (4H, m).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 35,2; 125,8; 128,1; 128,2; 128,2; 128,8; 130,1; 130,5; 129,5; 130,9; 131,0; 136,9; 137,1; 139,3; 141,4; 154,4; 154,9.

Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 3.

*Experiencia 28:* Preparación de 2,4-difenil-7-bromo-3H-1,5-benzodiazepina



Reactivos de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 4-bromo-1,2-fenilendiamina

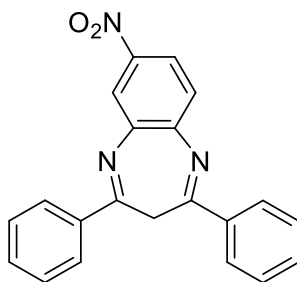
Rendimiento: 67 %

P.f: 170-172 °C (etanol) (coincide con el P.f. reportado en la literatura [3])

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3,75 (2H, br s); 7,42-7,50 (8H, m); 7,79 (1H, dd  $J= 2,0$  Hz;  $J= 0,6$  Hz); 8,00-7,98 (4H, m).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 35,2; 118,3; 128,8; 128,2; 128,5; 128,8; 128,8; 130,3; 130,9; 131,0; 131,1; 136,9; 137,0; 139,7; 141,7; 154,5; 154,0. Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 4.

*Experiencia 29:* Preparación de 2,4-difenil-7-nitro-3H-1,5-benzodiazepina



Reactivos de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 4-nitro-1,2-fenilendiamina

Rendimiento: 0 %

Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 5.

Además, se sintetizaron 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-1,5-benzodiazepinas a partir de 1,2-fenilendiamina (0,5 mmol) y las dionas sustituidas (0,25 mmol) cuyas estructuras se muestran en la Figura 6a-d, utilizando SM<sub>C3</sub>#30 como catalizador proporcionando una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona (24 mg). La temperatura de reacción fue de 90 °C durante 1 hora.

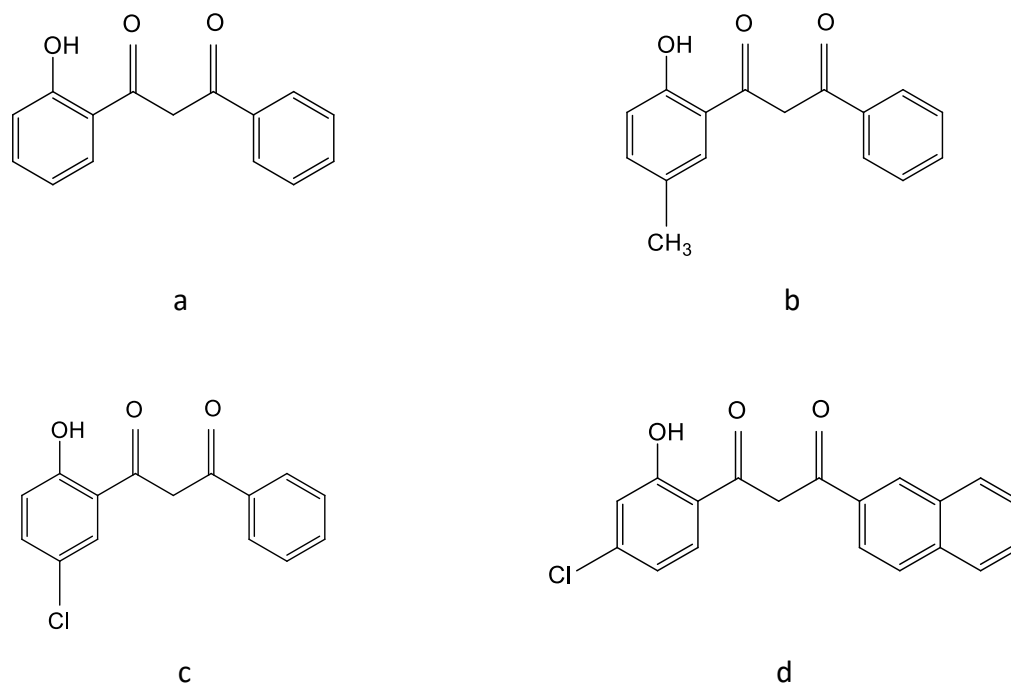
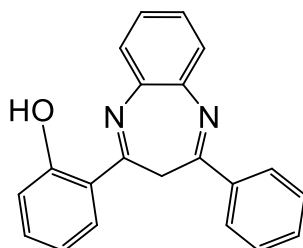


Figura 6. Dionas utilizadas en la síntesis de 1,5- benzodiazepinas sustituidas

*Experiencia 30:* Preparación de 2-Fenil-4-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina



Reactivos de partida: 1-(2-Hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona; 1,2-fenilendiamina

Rendimiento: 75 %

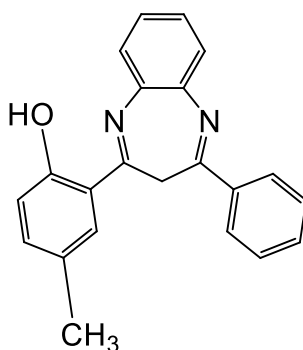
P.f. obtenido: 180-181 °C (etanol) (P.f. de literatura: 183-184 °C [9])

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3,80 (2H, br s); 6,87-6,92 (1H, m); 7,02 (1H, dd  $J=8,0$  Hz;  $J=1,14$  Hz), 7,35-7,45 (3H, m); 7,48-7,52 (3H, m); 7,58 (1H, dd  $J=7,2$  Hz;  $J=2,0$  Hz); 7,66 (1H, dd  $J=7,2$  Hz;  $J=2,0$  Hz); 7,82 (1H, dd  $J=8,0$  Hz;  $J=2,0$  Hz); 8,04-8,07 (2H, m); 14,52 (1H, S).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  33,4; 118,0; 118,4; 118,6; 125,9; 126,4; 128,0; 128,4; 128,4; 128,8; 129,1; 131,0; 133,6; 136,8; 137,3; 141,7; 155,3; 158,5; 162,6.

Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 6.

*Experiencia 31:* Preparación de 2-fenil-4-(2-hidroxí-5-metilfenil)-3H-1,5-benzodiazepina



Reactivos de partida: 1-fenil-3-(2-hidroxí-5-metilfenil)-1,3-propanodiona; 1,2-fenilendiamina

Rendimiento: 63 %

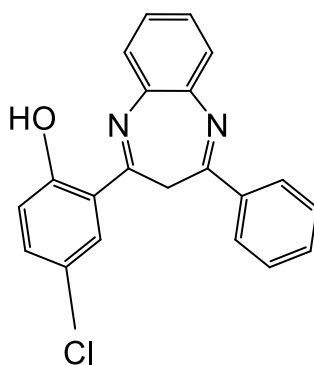
P.f.: 186-188 °C (etanol) (P.f. de literatura: 187-188 °C [9])

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  2,30 (3H, s); 3,74 (2H, br s); 6,92 (1H, d  $J=8,0$  Hz); 7,18 (1H, dd  $J=8$  Hz;  $J=2,0$  Hz); 7,36-7,44 (2H, m); 7,49-7,52 (3H, m); 7,56-7,59 (2H, m); 7,64-7,67 (1H, m); 8,04-8,09 (2H, m); 14,22 (1H, s).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  20,7; 33,5; 117,6; 118,2; 125,9; 126,2; 127,5; 128,0; 128,4; 128,5; 128,8; 129,0; 131,0; 134,5; 136,8; 137,4; 141,6; 155,2; 158,3; 160,3.

Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 7.

*Experiencia 32:* Preparación de 2-fenil-4-(2-hidroxí-5-clorofenil)-3H -1,5-benzodiazepina



Reactivos de partida: 1-fenil-3-(2-hidroxí-5-clorofenil)-1,3-propanodiona; 1,2-fenilendiamina

Rendimiento: 68 %

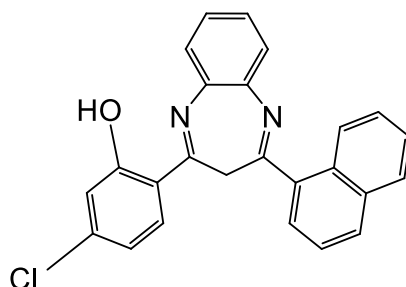
P.f.: mayor a 183,5-184 °C (etanol) (P.f. de literatura: 186-187 °C [9])

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3,80 (2H, br s); 6,96 (1H, d  $J=8,0$  Hz); 7,29 (1H, dd  $J=2,0$  Hz;  $J=9,0$  Hz); 7,37-7,46 (2H, m); 7,51-7,58 (4H, m); 7,66 (1H, dd  $J=2$  Hz;  $J=8,0$  Hz); 7,76 (1H, d  $J=2,5$  Hz); 8,04-8,08 (2H, m); 14,45 (1H, s).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  33,4; 118,7; 119,9; 123,2; 126,0; 126,7; 127,8; 127,9; 128,4; 129,0; 129,1; 131,3; 133,3; 136,4; 136,9; 141,7; 154,7; 157,0; 161,0.

Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 8.

*Experiencia 33:* Preparación de 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-( $\alpha$ -naftil)-3H -1,5-benzodiazepina



Reactivos de partida: 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-( $\alpha$ -naftil)-1,3-propanodiona;  
1,2- fenilendiamina

Rendimiento: 70 %

P.f. obtenido: mayor a 193 °C (EtOH) (P.f. de literatura: 191-193 °C [9])

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3,75 (2H, br s); 6,56 (1H, dd,  $J=3,0$ ;  $J=8,0$  Hz); 7,00 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,06 (1H, d,  $J=8,0$  Hz); 7,43-7,70 (8H, m); 7,93-8,00 (3H, m); 14,45 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  38,7; 116,5; 118,3; 119,1; 125,0; 125,0; 126,3; 126,5; 126,6; 127,0; 127,4; 127,8; 128,8; 128,9; 129,3; 130,5; 130,9; 134,0; 135,9; 136,8; 139,0; 141,3; 156,9; 157,2; 163,1.

Los resultados se muestran en el Capítulo IV, Apartado 2, sección 2.4, Tabla 19, Entrada 9.

**Referencias bibliográficas del capítulo.**

- [1] Y. Han, J. Choi, M. Tong, H. Kim, "Synthesis and characterization of high-surface-area millimeter-sized silica beads with hierarchical multi-modal pore structure by the addition of agar", *Materials Characterization*, vol. 90, pp. 31–39, 2014.
- [2] Y. Han, S. Kim, H. Kim, J. Park, "Preparation of sizable and uniform-sized spherical ceramic foams: drop-in-oil and agar gelation", *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 94, no. 9, pp. 2742-2745, 2011.
- [3] G. A. Pasquale, D. M. Ruiz, J. L. Jíos, J. C. Autino, G. P. Romanelli, "Preyssler catalyst-promoted rapid, clean, and efficient condensation reactions for 3H-1,5-benzodiazepine synthesis in solvent-free conditions", *Tetrahedron Letters*, vol. 54, pp. 6574-6579, 2013.
- [4] B. Furniss, A. Hannaford, V. Rodgers, P. Smith, A. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, New York, 1978.
- [5] Catálogo Aldrich, 2003-2004.
- [6] J. Jíos, J. Autino, A. Pomilio, "Synthesis of substituted 2-naphthylchromones", *Anales de la Asociación Química Argentina*, vol. 83, pp. 183-189, 1995.
- [7] J. Jíos, H. Duddeck, "Substituent influences on the keto-enol tautomerism in 1-(2-hydroxyphenyl)-3- $\alpha$ - and - $\beta$ -naphthylpropane-1,3-diones monitored by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy", *Z. Naturforsch*, vol. 55b, pp. 193-202, 2000.
- [8] C. Tsoleridis, M. Pozarentzi, S. Mitkidou, J. Stephanatou, "An experimental and theoretical study on the regioselectivity of successive bromination sites of 7,8-dimethyl-2,4-diphenyl-3H-1,5- benzodiazepine. Efficient microwave assisted solventless synthesis of 4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepines", *Arkivoc*, vol. XV, pp. 193–209, 2008.
- [9] R. Ahmad, M. Zia-Ul-Haq, S. Hameed, H. Nadeem, H. Duddeck, "Synthesis of 1,5-benzodiazepine nucleosides", *Journal of The Chemical Society of Pakistan*, vol. 22, pp. 302-308, 2000.



## Capítulo IV

### Resultados y discusión

## 1. Caracterización de los materiales

## 1.1 Propiedades texturales

A partir de las isothermas de adsorción-desorción de  $N_2$  a 77 K se evaluaron las propiedades texturales de los soportes y los catalizadores preparados. Se estimaron los valores de área específica ( $S_{BET}$ ) usando el modelo Brunauer-Emmett-Teller (BET), diámetro promedio de poros ( $D_p$ ) a partir de la distribución de tamaño de poros obtenida mediante el método Barret-Joyner-Halenda (BJH), área correspondiente a microporos ( $S_{MICRO}$ ) y volumen de los mismos ( $V_{MICRO}$ ) estimado mediante el método t-plot.

### 1.1.1 Efecto del contenido de agar empleado en la síntesis de SM-X

En la Figura 1 se exhiben las isothermas de los materiales preparados incorporando cantidades crecientes de agar: SM-0, SM-20, SM-40 y SM-60. Todos ellos presentaron isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno tipo IV, características de sólidos mesoporosos, con un ciclo de histéresis tipo H2, el cual da cuenta de la presencia de poros tipo “cuello de botella”, con tamaño y forma no uniformes [1].

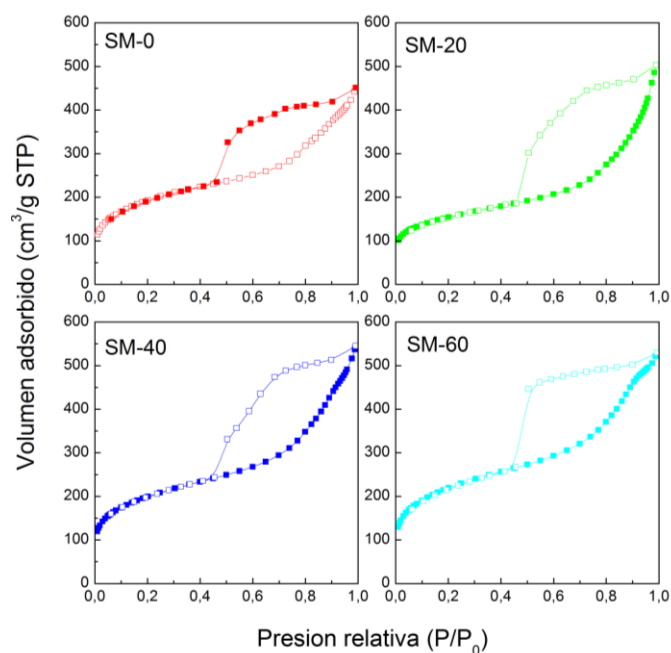


Figura 1. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K adquiridas para las muestras SM-X

Los valores de superficie específica, área y volumen de microporos, y diámetro promedio de poros, de los materiales SM-0, SM-20, SM-40 y SM-60, fueron determinados a partir de las isothermas anteriores y se exhiben en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades texturales de los materiales sintetizados con cantidades crecientes de agar

Material*	$S_{\text{BET}}$ (m <sup>2</sup> /g)	$S_{\text{MICRO}}$ (m <sup>2</sup> /g)	$V_{\text{MICRO}}$ (cm <sup>3</sup> /g)	Dp (nm)
SM-0	622	126	0,053	4,6
SM-20	691	129	0,053	4,6
SM-40	710	161	0,057	4,6
SM-60	712	142	0,058	4,4

\*sintetizados a partir de P123, HCl 2M, TEOS y volúmenes crecientes de solución de agar 0,5 % (p/p). Fueron calcinados a 600 °C, 5 °C/minuto, durante 2 horas.

Se puede apreciar un incremento del área específica cuando el material se prepara empleando solución de agar: SM-20 y SM-40 presentan un valor 11 % y 14 % mayor que SM-0, respectivamente. Sin embargo, cantidades mayores de agar no conducen a un aumento significativo de los valores de  $S_{\text{BET}}$ : SM-60 también presenta un área específica 14 % mayor respecto al soporte preparado en ausencia de solución de agar (SM-0).

Adicionalmente podemos señalar que el agregado de agar en cualquier proporción, no influye significativamente en la proporción de microporos respecto al área específica total. Los materiales SM-0, SM-20, SM-40 y SM-60 presentan una  $S_{\text{MICRO}}$  aproximadamente constante igual al 20 % del área específica de cada muestra, viéndose también que el  $V_{\text{MICRO}}$  no varía significativamente con agregados crecientes de solución de agar.

La distribución de tamaño de poros para los materiales SM-X se muestra en la Figura 2. Todas las muestras presentaron un comportamiento similar: una elevada proporción de mesoporos de ~ 3,7 nm de diámetro y una contribución de poros de mayor tamaño, dando como resultado un diámetro promedio de 4,6 nm.

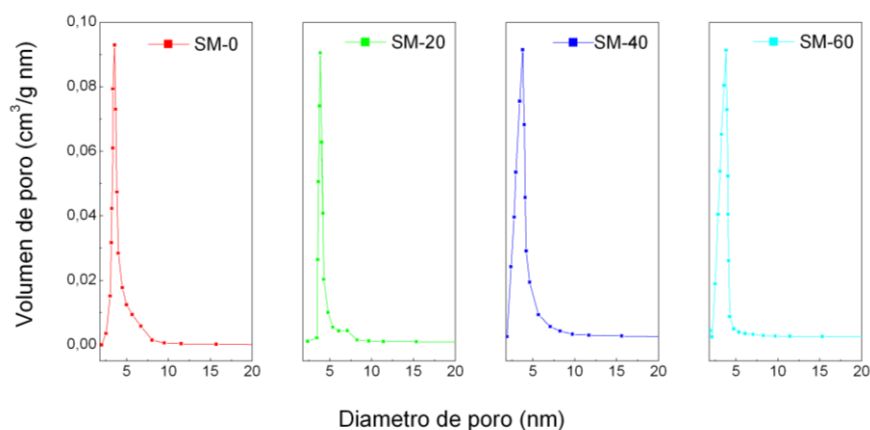


Figura 2. Distribución de tamaño poros para los materiales SM-X

De acuerdo a estos resultados, se decidió continuar los estudios sobre los materiales SM-0 (tomado como referencia ya que no se empleó agar durante su síntesis) y SM-40 (al haberse sintetizado con una cantidad intermedia de agar y presentar un alto valor de  $S_{BET}$ ). A continuación se varió la velocidad de calcinación del sólido crudo, con el objetivo de indagar cómo puede influir dicho factor sobre las propiedades texturales del material resultante.

#### 1.1.2 Efecto de la velocidad de calcinación

Los materiales  $SM_{C3}$  y  $SM_{A_{C3}}$  fueron sintetizados en forma análoga a SM-0 y SM-40, respectivamente, pero fueron calcinados a 600 °C, durante 2 horas, con una rampa de calentamiento de 3 °C/minuto. En la Figura 3 se exhiben las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K adquiridas para ambas muestras. De acuerdo a la clasificación propuesta por IUPAC, las isothermas son de tipo IV con un ciclo de histéresis tipo H2, lo cual coincide con los resultados encontrados para SM-0 y SM-40.

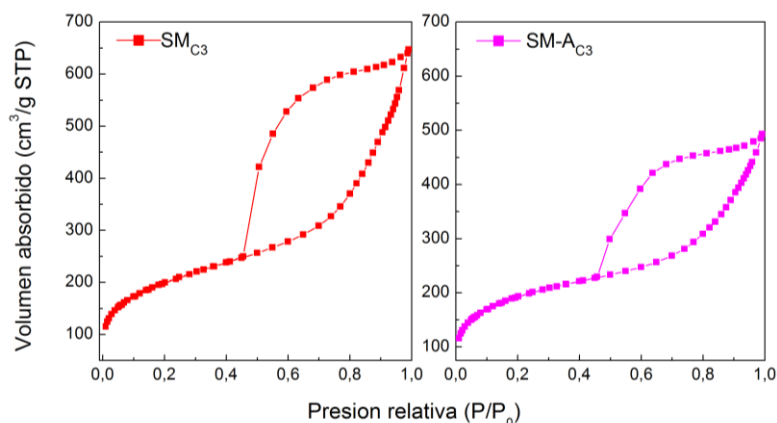


Figura 3. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K adquiridas para las muestras  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$

Los resultados obtenidos de  $S_{BET}$ ,  $S_{MICRO}$ ,  $V_{MICRO}$  y  $D_p$  a partir de las isothermas anteriores se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Propiedades texturales de los materiales calcinados a diferentes velocidades

Material	$S_{BET}$ ( $m^2/g$ )	$S_{MICRO}$ ( $m^2/g$ )	$V_{MICRO}$ ( $cm^3/g$ )	$D_p$ (nm)
<b>SM-0<sup>a</sup></b>	622	126	0,053	4,6
<b>SM<sub>C3</sub><sup>b</sup></b>	718	345	0,155	4,7
<b>SM-40<sup>a</sup></b>	710	161	0,057	4,6
<b>SM-A<sub>C3</sub><sup>b</sup></b>	691	444	0,200	4,7

<sup>a</sup> calcinados a 600 °C, 5 °C/minuto, durante 2 horas.

<sup>b</sup> calcinados a 600 °C, 3 °C/minuto, durante 2 horas.

El material preparado en ausencia de agar y calcinado a menor velocidad ( $SM_{C3}$ ), exhibió un área específica 15 % mayor que su análogo SM-0. Sin embargo el material  $SM-A_{C3}$  mostró un valor aproximadamente constante de  $S_{BET}$  que aquel calcinado a mayor velocidad de calentamiento (SM-40). Vemos que la variación de dicha condición experimental no influyó de manera considerable sobre la superficie específica del material resultante. El resultado más destacable se observó en el área correspondiente a microporos que

presentan los nuevos materiales  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ . Una menor rampa de calentamiento en el proceso de calcinación del sólido crudo, condujo a un aumento significativo de  $S_{MICRO}$ . Mientras que  $SM-0$  y  $SM-40$  presentaron alrededor de un 20 % de su área correspondiente a microporos, los porcentajes exhibidos por  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$  fueron de un 48 y 64 % respectivamente. Por su parte, el volumen de microporos de  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ , aumentó al triple y cuádruple respecto a sus análogos  $SM-0$  y  $SM-40$ , respectivamente, lo cual condice con el aumento considerable de  $S_{MICRO}$ .

La distribución de tamaño de poros de los materiales calcinados a menor velocidad de calentamiento ( $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ ) se exhibe en la Figura 4. Dichos materiales mostraron resultados similares a los expuestos para  $SM-0$  y  $SM-40$ . El diámetro promedio de poro se mantuvo aproximadamente constante, lo cual nos habilita a pensar que el proceso de calcinación a menor velocidad permitió mantener la estructura de los poros de los nuevos materiales preparados, evitando que las paredes de la sílice colapsen dando poros de mayor tamaño.

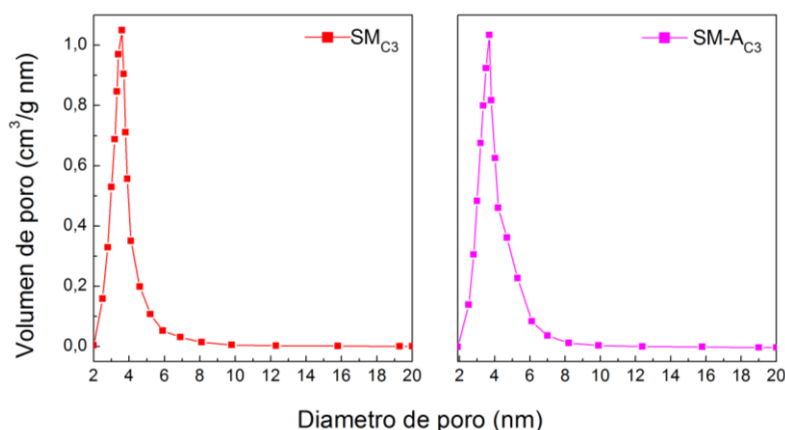


Figura 4. Distribución de tamaño poros para los materiales  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$

A la vista de los resultados expuestos hasta el momento, el uso de Pluronic 123 y agar como formadores de poros, junto con una baja velocidad de calcinación, resultan ser adecuados para la obtención de sílice con estructura bimodal de poros (micro-mesoporosa),

siendo a priori una ventaja para su uso como soporte en catálisis heterogénea ya que facilitará la difusión de los reactivos durante el proceso catalizado. En este sentido, hemos considerado relevantes los resultados obtenidos para los materiales calcinados a menor velocidad de calentamiento, motivo por el cual, analizamos por último cómo podría influir el proceso de envejecimiento sobre las propiedades texturales de los mismos.

### 1.1.3 Efecto del proceso de envejecimiento

En la Figura 5 se muestran las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K obtenidas para los materiales  $SME_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ , los cuales fueron preparados en forma análoga a  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ , respectivamente, pero dejando envejecer la mezcla de reacción bajo condiciones estáticas. Al igual que en los casos anteriores se tratan de isotermas tipo IV, característica de materiales mesoporosos, con un ciclo de histéresis tipo H2.

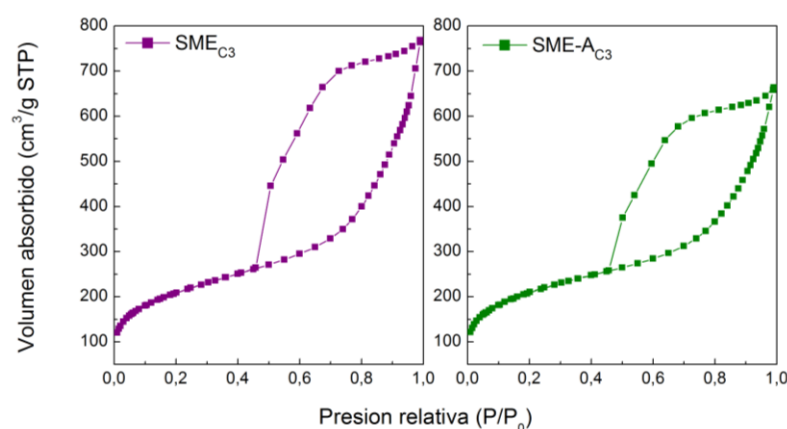


Figura 5. Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K adquiridas para las muestras  $SME_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$

Las propiedades texturales obtenidas a partir de las isotermas anteriores se exhiben en la Tabla 3.



Tabla 3. Propiedades texturales de los materiales envejecidos y no envejecidos

Material	$S_{\text{BET}}$ ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	$S_{\text{MICRO}}$ ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	$V_{\text{MICRO}}$ ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Dp (nm)
<b>SM<sub>C3</sub></b> <sup>a</sup>	718	345	0,155	4,7
<b>SME<sub>C3</sub></b> <sup>b</sup>	751	116	0,047	4,5
<b>SM-A<sub>C3</sub></b> <sup>a</sup>	691	444	0,200	4,7
<b>SME-A<sub>C3</sub></b> <sup>b</sup>	755	414	0,187	4,4

<sup>a</sup> sintetizados sin dejar envejecer la mezcla de reacción.

<sup>b</sup> sintetizados dejando envejecer la mezcla de reacción en condiciones estáticas.

El área específica del material envejecido sintetizado en ausencia de solución de agar (SME<sub>C3</sub>), aumentó apenas un 5 % respecto de su análogo no envejecido (SM<sub>C3</sub>). Por su parte, SME-A<sub>C3</sub> presentó un 9 % más de  $S_{\text{BET}}$  que SM-A<sub>C3</sub>. El resultado más destacable se obtiene para el área asignable a la presencia de microporos de los nuevos materiales sintetizados. El 15 % de la superficie específica de SME<sub>C3</sub> corresponde a microporosidad, lo cual se refleja en una disminución de  $V_{\text{MICRO}}$  respecto a SM<sub>C3</sub>, en el cual el 48 % de su  $S_{\text{BET}}$  se trata de microporos. Por su parte, el material preparado utilizando solución de agar y la mezcla de reacción envejecida (SME-A<sub>C3</sub>), exhibió un área asignable a la presencia de microporos correspondiente al 55 % de su  $S_{\text{BET}}$ , un valor considerablemente mayor al obtenido para SME<sub>C3</sub>. Además, teniendo en cuenta los resultados exhibidos en la sección anterior, vimos que el  $S_{\text{MICRO}}$  de SM-A<sub>C3</sub> fue del 64 % de su área específica, un valor mayor al exhibido por SM<sub>C3</sub> que fue del 48 % de su  $S_{\text{BET}}$  (Tabla 2). De esta manera se observa nuevamente el efecto que presenta el agar sobre el incremento de la microporosidad: tanto los materiales sintetizados por envejecimiento de la mezcla de reacción como aquellos en los que no se dejó envejecer dicha mezcla, presentaron una mejora en  $S_{\text{MICRO}}$  cuando se añadió agar durante su preparación. Por su parte, la distribución de poros arroja resultados similares que los exhibidos para SM<sub>C3</sub> y SM-A<sub>C3</sub> (Figura 6).

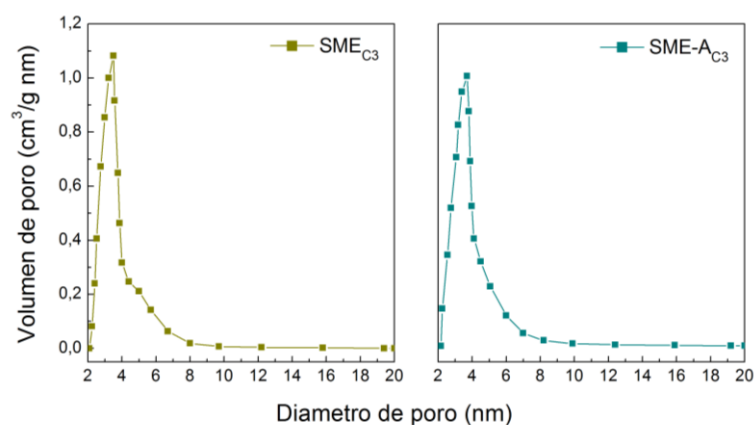


Figura 6. Distribución de tamaño poros para los materiales  $SME_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$

En la Figura 7A, se muestra un esquema donde se representa cómo se organizan los reactivos durante la preparación de la matriz silíceo, similar a lo expuesto en la literatura por Impéror-Clerc y colaboradores [2]. El material híbrido en solución, constituido por el precursor silíceo inorgánico y la plantilla polimérica, consiste en un núcleo hidrófobo formado por las cadenas de poli(óxido de propileno) (PPO) del Pluronic 123. Por otro lado, cierta fracción de las cadenas de poli(óxido de etileno) (PEO) de dicho formador de poros, se encuentra estrechamente incrustada dentro de las paredes de la sílice, formando una corona alrededor del núcleo hidrófobo. En esta región en forma de corona, se localizaría el agar (puntos rojos de la Figura 7A) cuando sea utilizado como reactivo durante la preparación del material (como en  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ ). Cuando la mezcla de reacción no se deja envejecer y es calcinada (tal como se procedió para la síntesis de los soportes  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ ) se obtiene un material micro-mesoporoso cuya estructura se representa en la Figura 7B. En este caso, las cadenas de PEO del Pluronic 123 y el agar le confieren microporosidad al material, mejorando de esta manera la conectividad entre los mesoporos [2]. Sin embargo, cuando se deja envejecer la mezcla de reacción y luego se calcina el sólido obtenido (como es el caso de  $SME_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ ), el material resultante es diferente (Figura 7C y D). Durante el proceso de envejecimiento hidrotérmico se producen reordenamientos estructurales, el Pluronic se reacomoda y las cadenas de PEO se separan de la sílice (Figura 7C) [2]. Por este motivo, en ausencia de agar se obtendrá un material con una baja

proporción de microporos (Figura 7D), como sucede para  $SME_{C3}$ . Sin embargo, la presencia de agar en la corona alrededor del núcleo hidrofóbico, le aportará mayor microporosidad al material calcinado, como sucede para  $SME-A_{C3}$ .

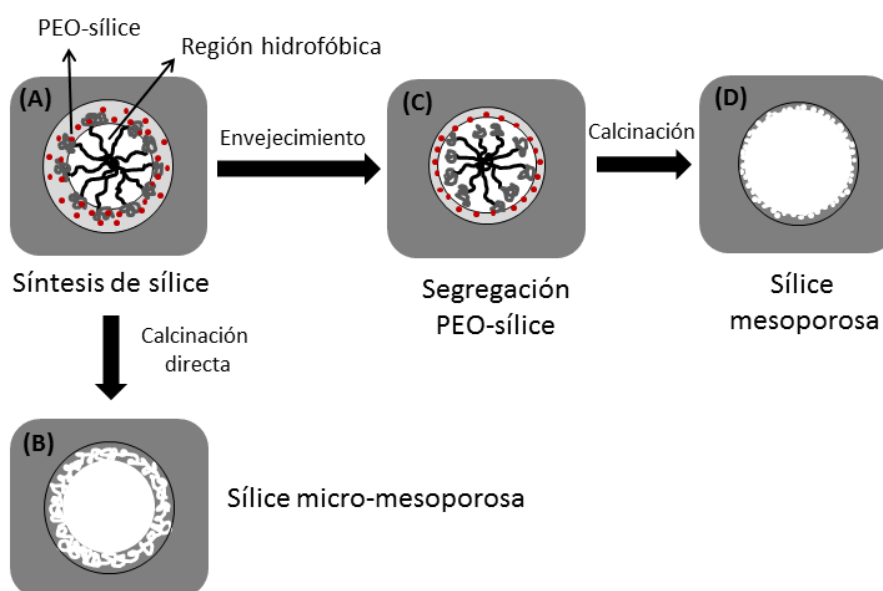


Figura 7. Organización de los reactivos durante la síntesis del soporte (A), material obtenido sin envejecer la mezcla de reacción (B), segregación PEO-sílice durante el proceso de envejecimiento (C) y material obtenido dejando envejecer la mezcla de reacción (D)

De acuerdo a los resultados obtenidos, vemos que el proceso de envejecimiento en condiciones estáticas para la obtención del soporte sin agregado de agar ( $SME_{C3}$ ), condujo a la obtención de un soporte mesoporoso, con una muy baja proporción de poros de menor tamaño. Teniendo en cuenta esto, ensayamos la preparación de catalizadores a partir de los soportes  $SM_{C3}$ ,  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$  ya que todos ellos mostraron destacadas propiedades texturales para ser utilizados en la inmovilización de ácido tungstofosfórico.

### 1.1.4 Propiedades texturales de los catalizadores

Las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K adquiridas para el soporte  $SM_{C3}$ , los catalizadores resultantes de su impregnación con soluciones de TPA ( $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$ ) y los materiales preparados por inclusión de la fase activa durante la síntesis de la matriz silícea ( $SM_{C3}@0$ ,  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$ ), se presentan en la Figura 8.

Tanto el soporte  $SM_{C3}$  como las muestras resultantes de su impregnación con soluciones del heteropoliácido, presentaron isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno tipo IV, características de sólidos mesoporosos, con un ciclo de histéresis tipo H2, dando cuenta de la presencia de poros tipo “cuello de botella”, con tamaño y forma de poros no uniformes. El material  $SM_{C3}@0$  exhibió características similares. Sin embargo, cuando el ácido tungstofosfórico fue incorporado mediante inclusión, se observó que a medida que aumenta el contenido de TPA en la muestra, el ciclo de histéresis disminuye.

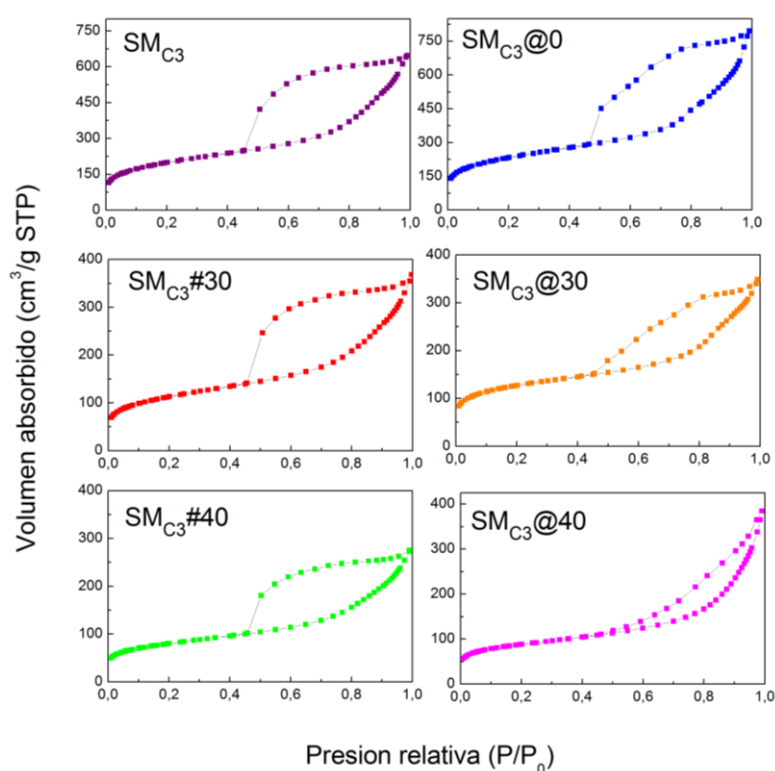


Figura 8. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K adquiridas para las muestras  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$

La Tabla 4 exhibe las propiedades texturales correspondientes a los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$ .

Tabla 4. Propiedades texturales de los catalizadores preparados por impregnación de  $SM_{C3}$  e inclusión de ácido tungstofosfórico durante la síntesis del soporte

Catalizador	$S_{BET}$ (m <sup>2</sup> /g)	$S_{ESP}$ (m <sup>2</sup> /g)	$S_{MICRO}$ (m <sup>2</sup> /g)	$V_{MICRO}$ (cm <sup>3</sup> /g)	Dp (nm)
$SM_{C3}$	718	-	345	0,155	4,7
$SM_{C3}\#30$	404	503	191	0,086	4,7
$SM_{C3}\#40$	285	431	115	0,051	4,8
$SM_{C3}@0$	836	-	414	0,187	4,7
$SM_{C3}@30$	454	585	271	0,119	5,5
$SM_{C3}@40$	314	502	129	0,056	8,0

En los materiales  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$ , se aprecia que la incorporación de cantidades crecientes de TPA al soporte silíceo conlleva a una disminución significativa del área específica del mismo. Las muestras preparadas por impregnación con un 30 y 40 % del heteropoliácido, exhiben una superficie específica menor a la esperada (la cual fue llamada  $S_{ESP}$ ) considerando que el área específica de  $SM_{C3}$  es de 718 m<sup>2</sup>/g, que el TPA tiene un área específica muy baja (5 m<sup>2</sup>/g) y en el material final se encuentra en un 30 y 40 %. Por ejemplo,  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  presentan valores de  $S_{BET}$  iguales a 404 y 285 m<sup>2</sup>/g respectivamente. La disminución mayor a la esperada (del 30 y 40 % respectivamente) puede atribuirse al bloqueo parcial de los poros presentes en el soporte, por el anión del TPA cuyo diámetro principal es de 1,2 nm. También se aprecia una disminución del  $V_{MICRO}$  con el aumento de la cantidad de heteropoliácido incorporado, en concordancia con el fenómeno de obstrucción de poros antes mencionado. El mismo comportamiento se aprecia para los catalizadores  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$ .

Los catalizadores preparados mediante ambas rutas sintéticas, presentaron un área correspondiente a microporos mayor al 40% respecto de su  $S_{BET}$ . Los materiales  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  exhibieron un área específica asignable a la presencia de microporos de 47 y 40 %, respectivamente.

respectivamente. Mientras que en el caso de  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$  fue del 60 y 41 %, respectivamente. Se observa que al aumentar el contenido de heteropoliácido en la matriz sílicea,  $S_{MICRO}$  disminuye poniendo de manifiesto el fenómeno de obstrucción de poros mencionado anteriormente.

La distribución de tamaños de poros de los catalizadores (Figura 9) refleja que la incorporación del heteropoliácido mediante impregnación del soporte, no conduce a un cambio significativo en el diámetro promedio de poro respecto a  $SM_{C3}$ . Sin embargo los materiales preparados por inclusión del TPA durante la síntesis de la sílice, exhiben una contribución de poros de mayor tamaño, dando como resultado un aumento del valor de  $D_p$  respecto al soporte  $SM_{C3}@0$ , a medida que aumenta la cantidad de fase activa incorporada. La generación de poros de mayor tamaño puede asignarse a la inestabilidad de las micelas del P123 en presencia de ácido tungstofosfórico durante la síntesis del catalizador.

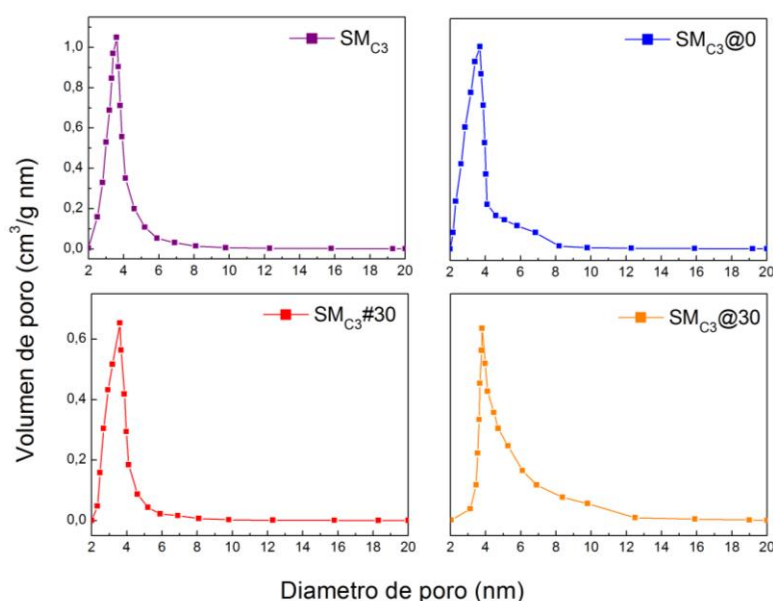


Figura 9. Distribución de tamaño poros para los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM_{C3}\#30$ ,  $SM_{C3}@0$  y  $SM_{C3}@30$

Las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K obtenidas para los catalizadores preparados (mediante las dos vías de síntesis) a partir de los materiales

SM-A<sub>C3</sub> y SME-A<sub>C3</sub>, exhibieron características similares a las descritas para SM<sub>C3</sub>, SM<sub>C3</sub>#TPA y SM<sub>C3</sub>@TPA. Los soportes y los materiales resultantes de la impregnación de los mismos exhibieron isothermas tipo IV, características de sólidos mesoporosos, con un ciclo de histéresis tipo H2, el cual se ve disminuido en las muestras preparadas por inclusión del TPA a medida que aumenta el contenido de heteropoliácido.

Las propiedades texturales de los catalizadores obtenidos a partir de SM-A<sub>C3</sub> y SME-A<sub>C3</sub> se presentan en las Tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5. Propiedades texturales de los catalizadores preparados por impregnación de SM-A<sub>C3</sub> e inclusión de ácido tungstofosfórico en el soporte

Catalizador	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	S <sub>ESP</sub> (m <sup>2</sup> /g)	S <sub>MICRO</sub> (m <sup>2</sup> /g)	V <sub>MICRO</sub> (cm <sup>3</sup> /g)	Dp (nm)
SM-A <sub>C3</sub>	691	-	444	0,200	4,7
SM-A <sub>C3</sub> #30	442	484	107	0,045	4,8
SM-A <sub>C3</sub> #40	338	415	91	0,039	4,8
SM-A <sub>C3</sub> @0	634	-	417	0,204	4,9
SM-A <sub>C3</sub> @30	472	444	100	0,042	5,6
SM-A <sub>C3</sub> @40	406	381	69	0,027	9,1

Tabla 6. Propiedades texturales de los catalizadores preparados por impregnación de SME-A<sub>C3</sub> e inclusión de ácido tungstofosfórico en el soporte

Catalizador	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	S <sub>ESP</sub> (m <sup>2</sup> /g)	S <sub>MICRO</sub> (m <sup>2</sup> /g)	V <sub>MICRO</sub> (cm <sup>3</sup> /g)	Dp (nm)
SME-A <sub>C3</sub>	755	-	414	0,187	4,4
SME-A <sub>C3</sub> #30	655	529	149	0,063	4,6
SME-A <sub>C3</sub> #40	303	453	66	0,028	4,6
SME-A <sub>C3</sub> @0	751	-	410	0,196	5,1
SME-A <sub>C3</sub> @30	448	526	97	0,041	7,7
SME-A <sub>C3</sub> @40	343	451	23	0,009	7,3

Las muestras preparadas por impregnación de los soportes SM-A<sub>C3</sub> y SME-A<sub>C3</sub> con soluciones de TPA para obtener un 30 y 40% del mismo en el material final (#TPA) así como también aquellas sintetizadas mediante inclusión de la fase activa durante la síntesis de la sílice (@TPA), presentaron una superficie específica menor a la esperada ( $S_{ESP}$ ) teniendo en cuenta la proporción de TPA en el material final, atribuida al bloqueo parcial de los poros presentes en el soporte por el anión del TPA cuyo diámetro principal es 1,2 nm, tal como fue descrito para los catalizadores obtenidos a partir de SM<sub>C3</sub>.

Si bien los materiales resultantes de la incorporación del heteropoliácido a cada uno de los soportes en distintas cantidades, exhibieron valores elevados de área específica ( $> 300 \text{ m}^2/\text{g}$ ), el área correspondiente a microporos disminuyó considerablemente respecto al soporte del cual se parte. Por ejemplo, observamos que SM-A<sub>C3</sub> y SME-A<sub>C3</sub> presentan valores de  $S_{MICRO}$  correspondientes a porcentajes del 64 y 55 % respecto a sus valores de  $S_{BET}$ , respectivamente. La inmovilización de TPA en cualquiera de estos soportes mediante impregnación (SM-A<sub>C3</sub>#TPA y SME-A<sub>C3</sub>#TPA), condujo a catalizadores con un área asignable a la presencia de microporos de apenas 25 % o menos respecto de su  $S_{BET}$ . En todos estos casos, el fenómeno de obstrucción de poros descrito anteriormente se aprecia significativamente, lo cual va aparejado con el decremento del volumen de poro tras el agregado de cantidades crecientes de heteropoliácido. Los materiales obtenidos mediante inclusión de la fase activa durante la síntesis de los diferentes soportes (SM-A<sub>C3</sub>@TPA y SME-A<sub>C3</sub>@TPA), exhibieron el mismo comportamiento descrito hasta el momento. En estos casos, la disminución en la relación  $S_{MICRO}/S_{BET}$  se encuentra asociada a la baja del nivel de reticulación cuando se incorpora un ácido, en este caso durante la síntesis [3].

La distribución de tamaño de poros obtenida para las muestras que se detallan en las Tablas 5 y 6, mostraron resultados similares a los expuestos para los materiales provenientes de SM<sub>C3</sub>. Los catalizadores SM-A<sub>C3</sub>#TPA y SME-A<sub>C3</sub>#TPA presentaron un diámetro de poro promedio aproximadamente constante. Por su parte, los materiales sintetizados mediante inclusión del TPA durante la síntesis de la sílice (SM-A<sub>C3</sub>@TPA y SME-A<sub>C3</sub>@TPA), exhibieron una contribución de poros de mayor tamaño ( $> 4 \text{ nm}$ ) dando como resultado un incremento del valor de  $D_p$  tras incorporar cantidades crecientes de TPA,



lo cual puede asignarse a la inestabilidad de las micelas del P123 en presencia de ácido tungstofosfórico durante la síntesis del soporte, tal como fue descripto para  $SM_{C3}@TPA$ .

Cabe destacar que para todos los catalizadores sintetizados, se utilizó la técnica de espectrofotometría de absorción atómica para determinar la concentración final del heteropoliácido en los catalizadores sintetizados. Para ello se realizó un balance de materia conociendo la cantidad de wolframio presente en las soluciones luego de la incorporación de la fase activa en el soporte. El detalle experimental se detalla en el Capítulo III, sección 1.2.2. A partir de las medidas realizadas, se determinó que el TPA fue incorporado satisfactoriamente al soporte mediante las dos vías propuestas para la síntesis de los materiales.

De acuerdo a lo expuesto, los catalizadores preparados en ausencia de agar y sin dejar envejecer la mezcla de reacción ( $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$ ) han presentado propiedades texturales que fueron estimadas como más promisorias frente a las presentadas por los materiales obtenidos a partir de los soportes  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ , en lo que respecta a su elevado grado de micro y mesoporosidad, es decir, características bimodales. La elevada superficie específica de cada uno de ellos representa a priori una gran ventaja en su uso como catalizadores heterogéneos. Por este motivo, han sido seleccionados para ser utilizados como catalizadores y continuar con su exhaustiva caracterización previamente a la realización de los ensayos de actividad catalítica.

### 1.2 Microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión (TEM) y análisis dispersivo de energías de rayos X (EDX)

Las características morfológicas de los catalizadores se estudiaron mediante microscopía electrónica de barrido y de transmisión. En la Figura 10 se muestran las imágenes obtenidas a 1000 aumentos para los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM-A_{C3}$ ,  $SME_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ . Los soportes preparados en ausencia de solución de agar (micrografías a y b) exhiben principalmente aglomerados pequeños de partículas de forma irregular con una baja proporción de partículas esféricas. Por su parte,  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ , (micrografías c y d)

manifiestan un aumento de la morfología esférica, lo cual puede estar asociado al empleo de agar como aglomerante durante el proceso de síntesis.

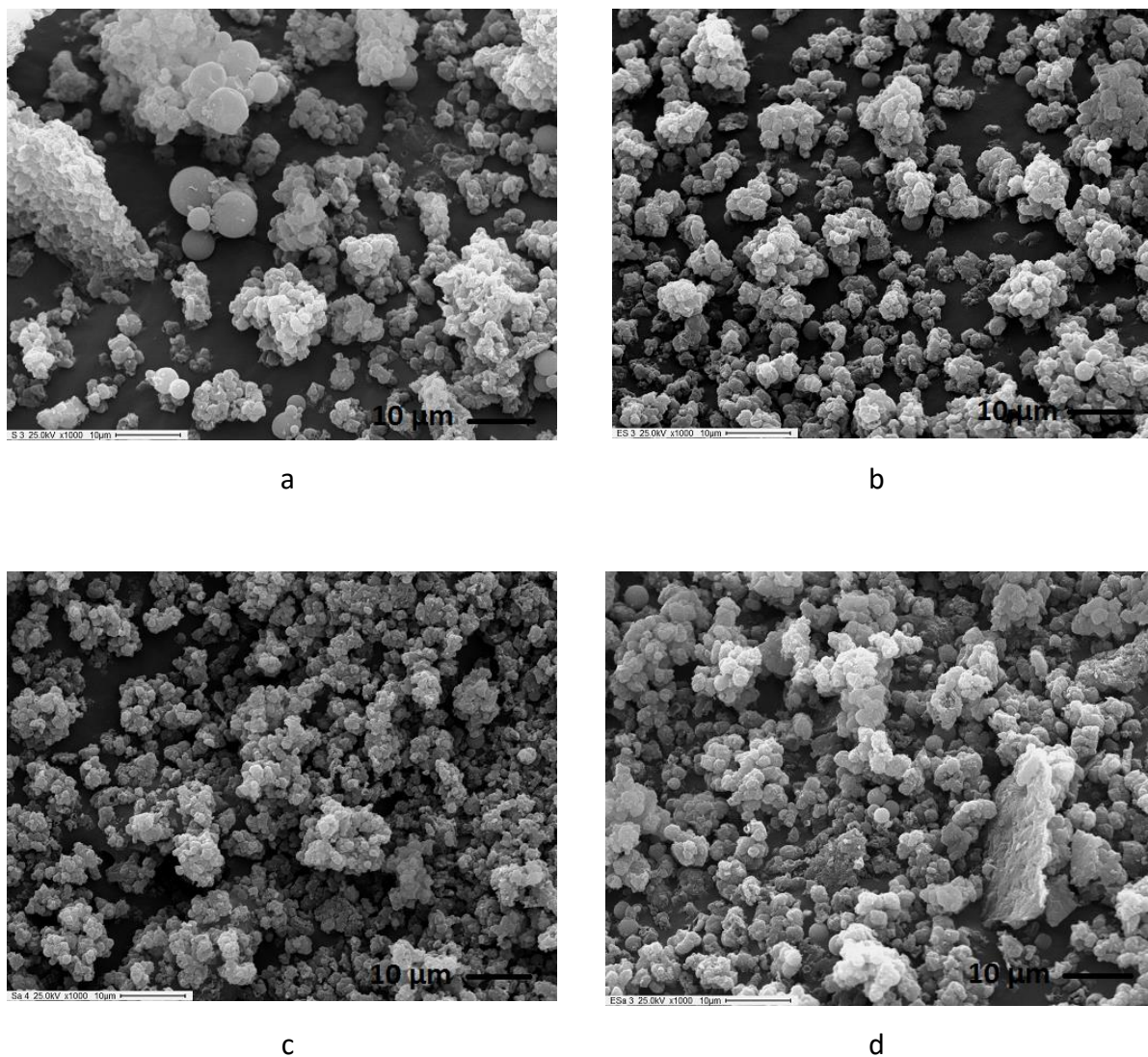


Figura 10. Imágenes SEM obtenidas a X1000 para los soportes SM<sub>C3</sub> (a), SME<sub>C3</sub> (b), SM-A<sub>C3</sub> (c) y SME-A<sub>C3</sub> (d)

La Figura 11 exhibe las imágenes obtenidas mediante SEM para los materiales resultantes de la impregnación del soporte SM<sub>C3</sub> con 30 y 40% de TPA (micrografías a y b) y aquellos sintetizados por inclusión del mismo en la matriz sílicea (micrografías c y d). En el primer caso vemos que los catalizadores SM<sub>C3</sub>#30 y SM<sub>C3</sub>#40 muestran una mezcla entre

aglomerados pequeños y partículas esféricas, semejante a lo descrito para el soporte  $SM_{C_3}$ , y algunas partículas en forma de escamas de tamaño variable. Los catalizadores  $SM_{C_3}@30$  y  $SM_{C_3}@40$  presentan un aumento de estas últimas y sólo algunos aglomerados con morfología esférica como los exhibidos por los materiales obtenidos por impregnación, lo cual pone de manifiesto la influencia del agregado de un ácido en el proceso sol-gel empleado para la síntesis de la matriz silícea.

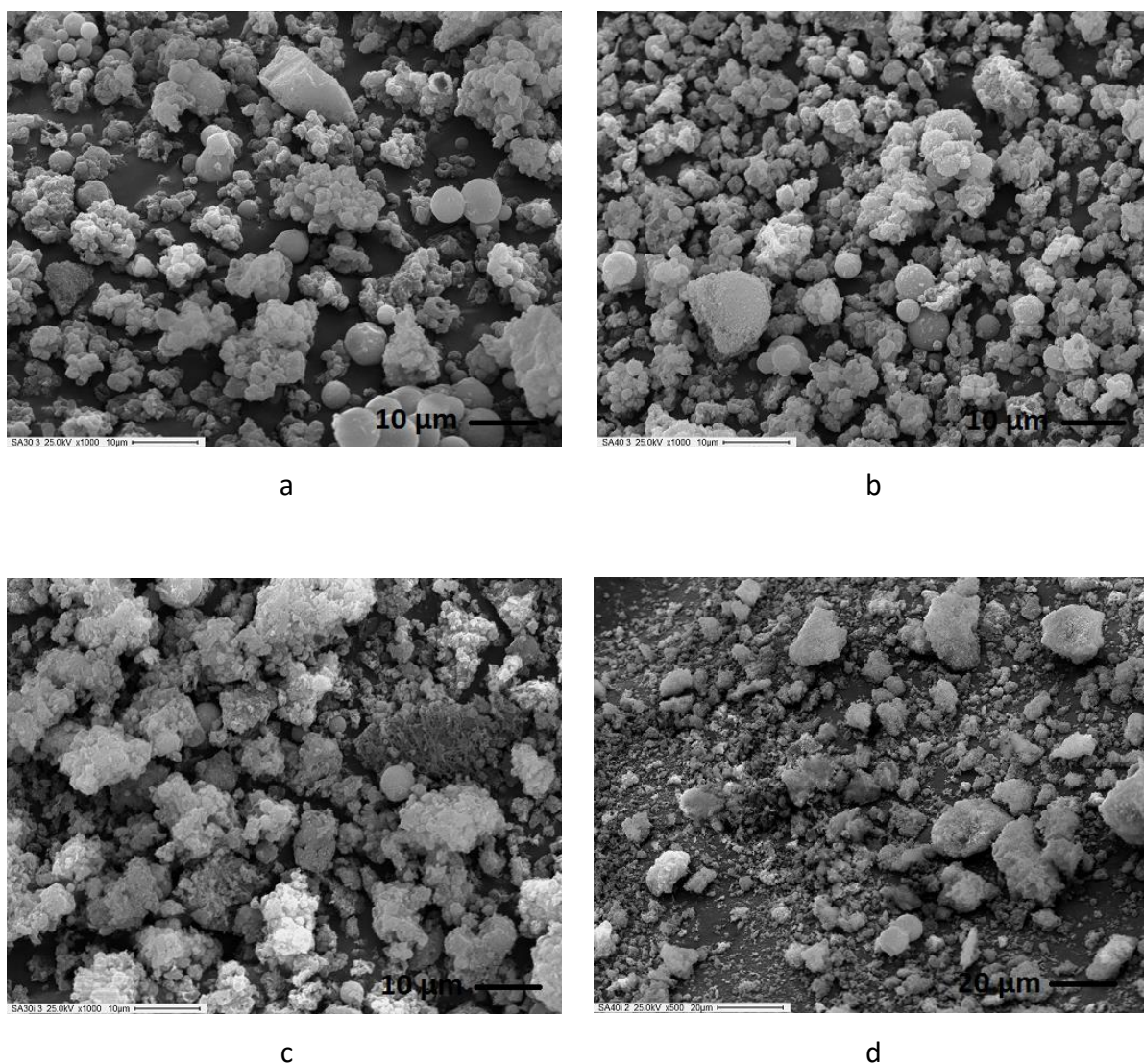


Figura 11. Imágenes SEM obtenidas a X1000 para los catalizadores  $SM_{C_3}\#30$  (a),  $SM_{C_3}\#40$  (b),  $SM_{C_3}@30$  (c) y a X500 para  $SM_{C_3}@40$  (d)

El análisis del catalizador  $SM_{C3}\#30$  obtenido a partir de la técnica de dispersión de energías de rayos X (EDX), se muestra en la Figura 12. A partir de las imágenes de los mapeos de Si (adquirido empleando la línea K) y de W (empleando la línea L) se puede inferir que el heteropoliácido se ha incorporado en forma exitosa al soporte y se encuentra disperso en forma homogénea en el material final. Los resultados obtenidos para los sólidos  $SM_{C3}\#40$ ,  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$  arrojaron resultados similares.

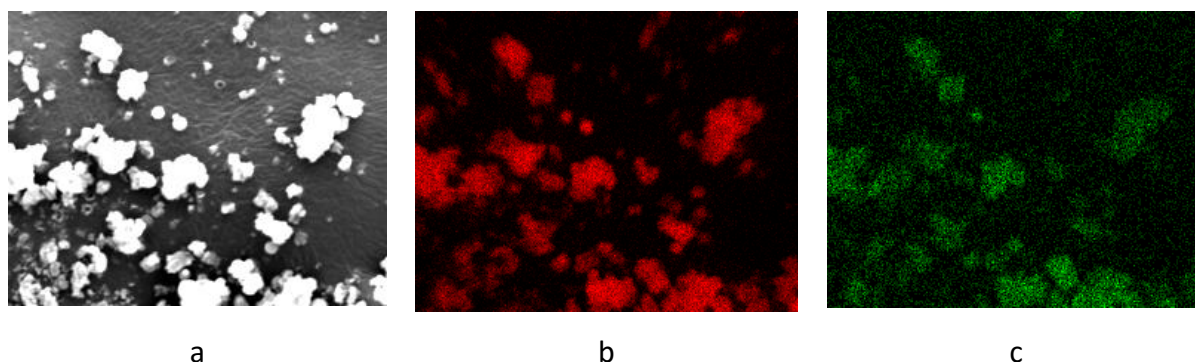


Figura 12. Imágenes obtenidas mediante EDX para el catalizador  $SM_{C3}\#30$  (a). Distribución de Si (b) y W (c) en dicho catalizador

En la Figura 13, se exhiben las imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de transmisión para las muestras  $SM_{C3}$  y  $SM_{C3}@30$ . En ambos casos se observa una estructura desordenada con canales de tipo gusano, la cual varios autores la llaman “worm-like mesostructured” [4]. Resultados similares se obtuvieron para la muestra  $SM_{C3}\#30$  y aquellas con un contenido de 40 % de heteropoliácido, sin importar el método de incorporación del mismo a la matriz silícea.



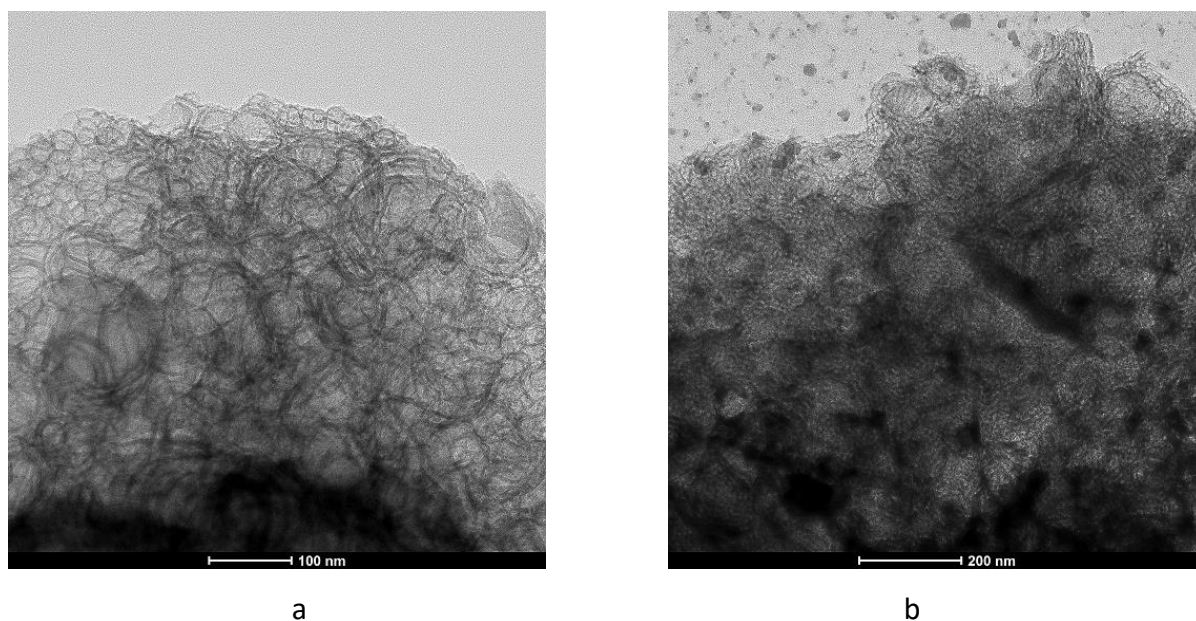


Figura 13. Imágenes obtenidas mediante TEM para SM<sub>C3</sub> (a) y SM<sub>C3</sub>@30 (b)

Los análisis de espectroscopia de rayos X de energía dispersiva (EDX), confirmaron la dispersión homogénea del heteropoliácido en el soporte para los materiales SM<sub>C3</sub>#TPA y SM<sub>C3</sub>@TPA. En la Figura 14 se observa una distribución homogénea de Si, W y P en todo el material SM<sub>C3</sub>@30.

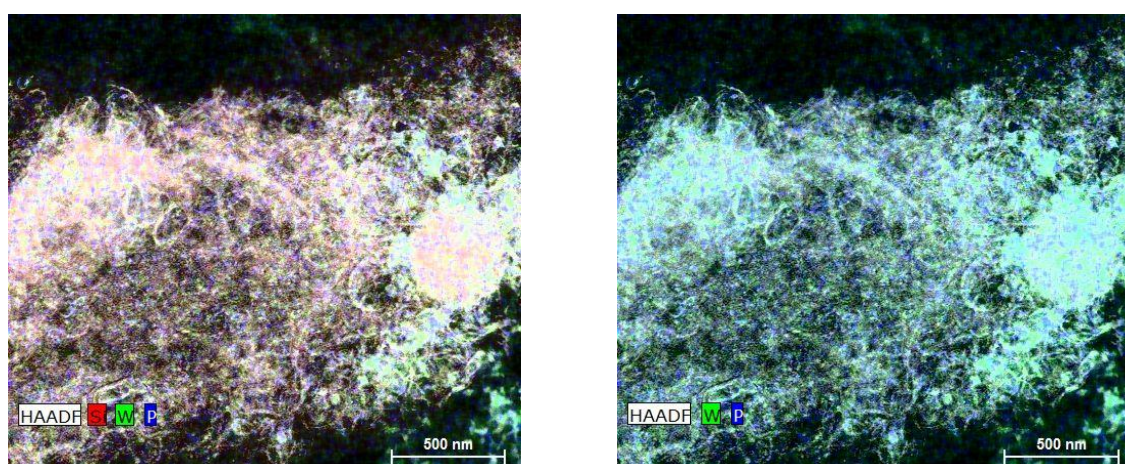


Figura 14. Imágenes obtenidas mediante EDX. Distribución de W, P y Si en el material SM<sub>C3</sub>@30

### 1.3 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

Los espectros FT-IR obtenidos para los materiales  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$  se exhiben en las Figuras 15 y 16 respectivamente.

Los materiales  $SM_{C3}$  (Figura 15) y  $SM_{C3}@0$  (Figura 16) presentan las bandas características de la sílice: una banda ancha entre 1220 y 1076  $cm^{-1}$ , otra a 800  $cm^{-1}$  y una tercera a 470  $cm^{-1}$ , señales asignables al estiramiento asimétrico, estiramiento simétrico y flexión de los enlaces Si-O-Si, respectivamente. Además se observan señales a 3700-3200 (estiramiento de grupos OH), 1650 (vibración angular de  $H_2O$ ) y 965  $cm^{-1}$  (grupos silanoles no condensados). Estos valores coinciden con los reportados en la literatura y se adjuntan en la Tabla 7 [5]. Por otra parte, la ausencia de las señales correspondientes al formador de poros Pluronic P123, dos bandas anchas a 1100 y 2928  $cm^{-1}$  asignables a la vibración de los enlaces C-O-C y C-H respectivamente, confirman la completa remoción del mismo como resultado del proceso de calcinación al que fueron sometidos [6].

Por su parte, el ácido tungstofosfórico (Figura 15) exhibe las bandas típicas correspondientes al anión tungstofosfato  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  (Tabla 7). A 1081  $cm^{-1}$  se observa una señal característica atribuida a las tensiones vibracionales del grupo P-Oa, en tanto que a 982 y 888  $cm^{-1}$  aparecen las señales asignables a la vibración de tensión de los grupos W=Od y W-Ob-W respectivamente. Las vibraciones de estiramiento de los grupos W-Oc-W aparecen a 594  $cm^{-1}$  y la flexión de los enlaces Oa-P-Oa a 526  $cm^{-1}$ . Todas estas señales resultan coincidentes con las reportadas en bibliografía para dicho anión [7].

Cuando  $SM_{C3}$  es impregnado con soluciones del ácido tungstofosfórico para obtener materiales con 30 y 40 % (p/p) del HPA, en los espectros FT-IR de los materiales resultantes aparecen las bandas características para el anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  superpuestas con las del soporte (Figura 15) [8]. Adicionalmente, se ve que la intensidad de las bandas asignadas al TPA aumenta con el incremento de la cantidad de heteropoliácido incorporado por impregnación. Por otro lado, no se han detectado por esta técnica, las bandas características de la fase lacunar  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$ , las cuales aparecen a 1100, 1046, 958, 904, 812 y 742  $cm^{-1}$  [9] y cuya reacción de formación puede escribirse como:



De esta manera, podemos inferir que la estructura tipo Keggin del TPA se mantiene mayoritariamente inalterada durante los procesos de impregnación y calcinación.

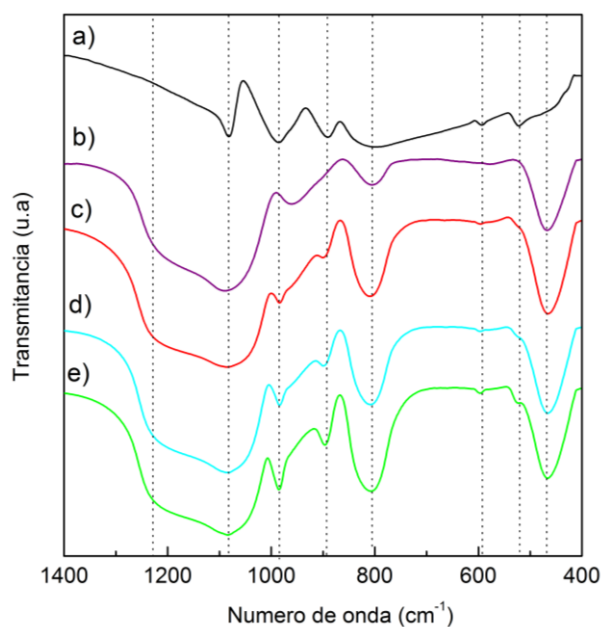


Figura 15. Espectros FT-IR obtenidos para el TPA (a),  $\text{SM}_{\text{C3}}$  (b),  $\text{SM}_{\text{C3}}\#30$  (c),  $\text{SM-A}_{\text{C3}}\#30$  (d) y  $\text{SM}_{\text{C3}}\#40$  (e)

Table 7. Señales FT-IR características de la sílice y el TPA

Muestra	Modo vibracional	Banda ( $\text{cm}^{-1}$ )
Sílice	Flexión de Si–O–Si	470
	Estiramiento simétrico de Si–O–Si	800
	Grupos Si-OH no condensados	965
	Estiramiento asimétrico de Si-O-Si	1220–1076
	Vibración angular de H <sub>2</sub> O absorbida	1650
	Estiramiento de grupos OH	3700–3200
TPA	Flexión de Oa-P-Oa	524
	Estiramiento de los grupos W–Oc–W	793
	Estiramiento de los grupos W–Ob–W	888
	Estiramiento de los grupos W–Ot	982
	Estiramiento de los grupos P–Oa	1081

Del análisis de los espectros de FT-IR de los materiales obtenidos por incorporación del TPA durante la síntesis de la matriz silícea (Figura 16), se obtienen resultados similares a los descriptos cuando se incorpora el heteropoliácido por impregnación de dicha matriz.



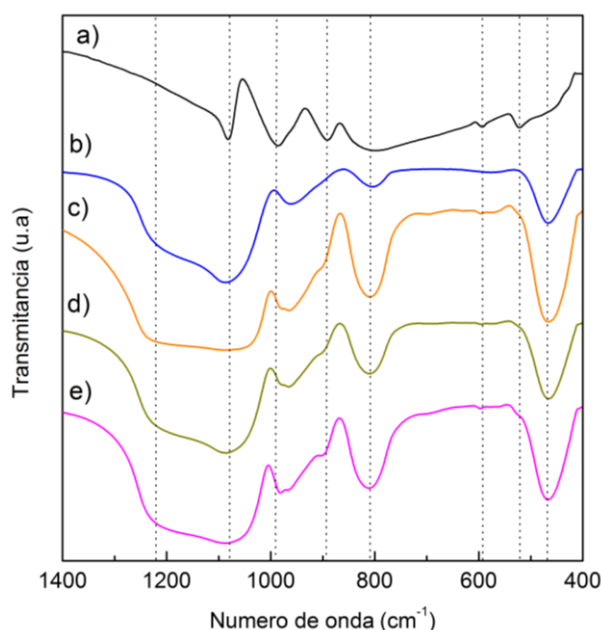


Figura 16. Espectros FT-IR obtenidos para el TPA (a),  $SM_{C_3}@0$  (b),  $SM_{C_3}@30$  (c),  $SM-A_{C_3}@30$  (d) y  $SM_{C_3}@40$  (e)

Los catalizadores obtenidos a partir de la impregnación de los soportes  $SM-A_{C_3}$  y  $SME-A_{C_3}$ , y mediante la inclusión del TPA durante la síntesis de la sílice ( $SM-A_{C_3}@TPA$  y  $SME-A_{C_3}@TPA$ ) exhibieron resultados similares a los descritos hasta el momento. A modo de ejemplo se muestran los espectros obtenidos para  $SM-A_{C_3}@30$  y  $SM-A_{C_3}@30$  en las Figuras 15 y 16, respectivamente. En adición a los comentarios realizados, cabe destacar que los espectros de estos materiales no presentan las bandas características del agar, cuyas señales aparecen a 3400, 1643, 1409 y 1373  $cm^{-1}$  y se corresponden al estiramiento de los enlaces O-H, C=O, C-H y C-C respectivamente [10].

De acuerdo a los resultados obtenidos, vimos que el proceso de calcinación fue eficiente para la eliminación del Pluronic 123 utilizado como plantilla. Los soportes preparados resultaron adecuados para la inmovilización de ácido tungstofosfórico mediante impregnación e inclusión, y durante dichos procesos, el heteropoliácido conservó su estructura tipo Keggin.

## 1.4 Espectroscopia Raman

En la Figura 17 se muestran los espectros Raman adquiridos para el ácido tungstofosfórico y los materiales  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#\text{TPA}$  y  $\text{SM}_{\text{C}_3}\@\text{TPA}$ .

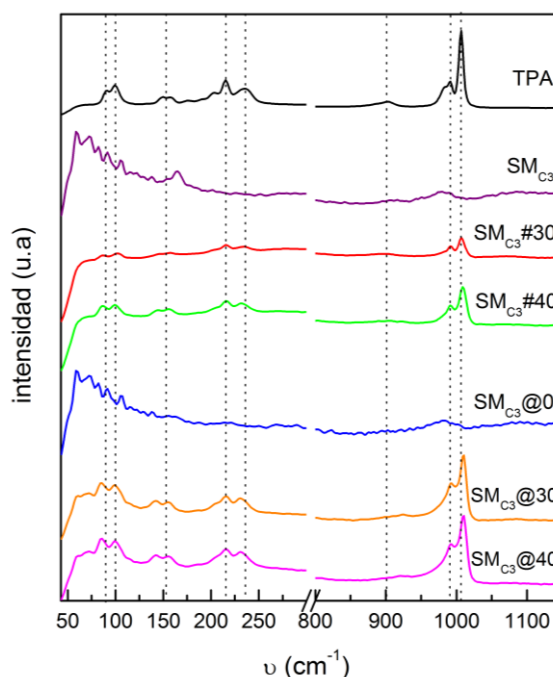


Figura 17. Espectro Raman obtenido para el TPA y los materiales  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#\text{TPA}$  y  $\text{SM}_{\text{C}_3}\@\text{TPA}$

El heteropoliácido másico exhibe señales a  $1006$  y  $990\text{ cm}^{-1}$  las cuales se corresponden con la vibración de los enlaces P-O del grupo  $\text{PO}_4$  y de los enlaces W=O, respectivamente. Además se observa una señal débil a  $900\text{ cm}^{-1}$  asignable a la tensión asimétrica de los enlaces W-Oc-O de la unidad Keggin. Estos valores coinciden con los reportados en la literatura [11]. Por su parte, los soportes  $\text{SM}_{\text{C}_3}$  y  $\text{SM}_{\text{C}_3}\@0$  no presentan señales debido a la baja polizabilidad y el carácter iónico de los enlaces Si-O.

Las muestras obtenidas por incorporación del heteropoliácido en la matriz silícea mediante impregnación e inclusión, presentan las señales características del TPA de forma más ancha y posicionadas levemente hacia mayores valores de frecuencia, lo cual da cuenta de la fuerte interacción entre el soporte y la fase activa, interfiriendo en la simetría de la

unidad Keggin. La interacción del anión Keggin  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  se produce con los grupos  $\equiv Si-OH_2^+$  presentes en la matriz silícea, de manera similar a lo que se ha encontrado para materiales que utilizan  $TiO_2$  o  $ZrO_2$  como soporte [12, 13]. Además, la intensidad de las señales asignables al heteropoliácido se incrementa con la cantidad de TPA incorporada al soporte. Por otro lado, no se observan señales a 714 y 803  $cm^{-1}$  correspondientes a la descomposición del anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  en especies  $WO_x$  [14].

En concordancia con los resultados obtenidos mediante FT-IR, la espectroscopia Raman sugiere que el ácido tungstofosfórico se incorporó exitosamente a la matriz silícea mediante las dos vías ensayadas ( $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$ ). Además, en ningún caso se observan señales asignables a la descomposición del anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  de modo que la estructura Keggin permaneció intacta luego de los procesos de impregnación/inclusión, y posterior calcinación.

### 1.5 Difracción de Rayos X (DRX)

Los difractogramas adquiridos para los soportes impregnados ( $SM_{C3}\#TPA$ ) y los catalizadores obtenidos por inclusión del heteropoliácido en la matriz silícea ( $SM_{C3}@TPA$ ) se muestran en las Figuras 18 y 19 respectivamente. Comportamientos similares se obtuvieron para los materiales análogos obtenidos permitiendo el envejecimiento de la mezcla de reacción y los sintetizados con agregado de solución de agar.

El ácido tungstofosfórico hexahidratado ( $H_3PW_{12}O_{40}\cdot 6H_2O$ ) exhibe picos intensos de difracción a valores de  $2\theta$  (hkl) iguales a: 10,2 (011), 14,5 (002), 17,8 (112), 20,6 (022), 23,1 (013), 25,3 (222), 29,3 (004), 31,1 (114), 32,9 (024), 34,5 (233), 37,7 (015), 40,6 (125), 42,0 (044), 44,7 (244), 45,9 (235), 48,4 (145), 53,2 (055), 59,8 (237), 61,9 (455), 65,0 (288) y 70,0 (338) coincidentes con los reportados en la literatura (JCPDS N° 98-009-2218). Por su parte, los soportes  $SM_{C3}$  y  $SM_{C3}@0$  presentan una señal ancha entre  $2\theta = 15^\circ$  y  $30^\circ$  característica de la sílice amorfa.

Cuando el soporte  $SM_{C3}$  es impregnado con soluciones de TPA, con el fin de obtener contenidos de 30 y 40 % del mismo en el material final, los materiales resultantes ( $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$ ) presentan en su difractograma picos de baja intensidad (señalados con \* en la

Figura 18) asignables a la presencia de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . En la Figura 18, se presenta también el diagrama de difracción obtenido para una mezcla mecánica (S+TPA40) del soporte  $\text{SM}_{\text{C}3}$  y el  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , cuyo contenido de TPA es equivalente a la muestra  $\text{SM}_{\text{C}3}\#40$ . De la comparación del difractograma de la mezcla mecánica con el correspondiente a  $\text{SM}_{\text{C}3}\#40$ , podemos inferir que una muy baja proporción del heteropoliácido se encuentra presente como cristales de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . De acuerdo a esto, podemos decir que el TPA se halla mayoritariamente como aniones  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  dispersos e interaccionando con los grupos superficiales de la matriz sílicea, los cuales coexisten con pequeños cristales del hidrato  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

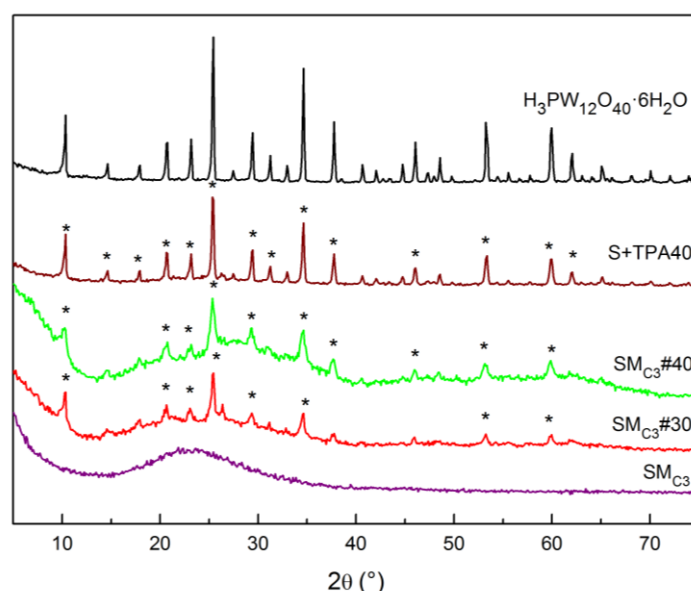


Figura 18. Difractogramas obtenidos para el  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SM}_{\text{C}3}\#\text{TPA}$  y S+TPA40

Por otro lado, los difractogramas de los materiales obtenidos por inclusión del heteropoliácido en la matriz sílicea no exhibieron ninguna de las señales características del  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  u otros hidratos relacionados (Figura 19) [15]. Ambas muestras presentan la señal ancha entre  $2\theta = 15^\circ$  y  $30^\circ$ , característica de la sílice amorfa tal como se describió para  $\text{SM}_{\text{C}3}$  y  $\text{SM}_{\text{C}3}\#0$ . Este efecto sugiere que el ácido tungstofosfórico se encuentra bien disperso en el soporte o presente como especies no cristalinas.

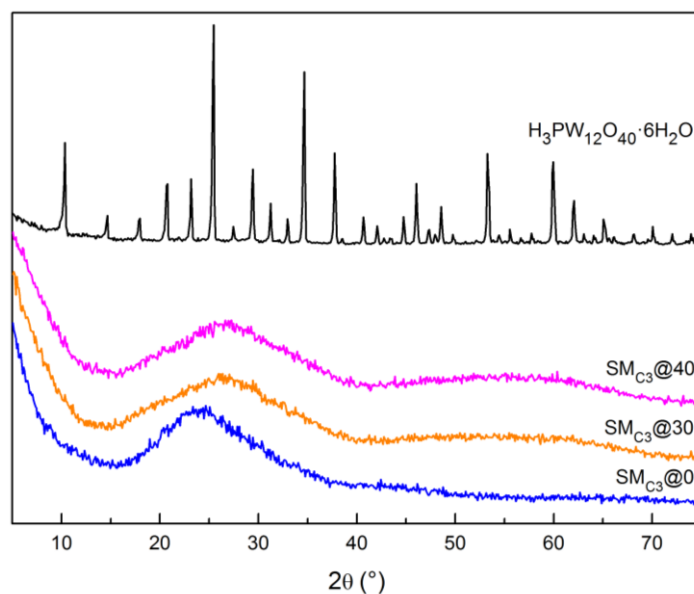


Figura 19. Difractogramas obtenidos para el  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y los materiales  $\text{SM}_{\text{C}_3}$ @TPA

Adicionalmente se lavó el catalizador  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#40$  con una mezcla de etanol:agua en proporción 1:1, a temperatura ambiente con agitación durante 8 horas. Se lo dejó secar a dicha temperatura y se calcinó a  $200^\circ\text{C}$  durante 2 horas. También se calcinó el catalizador  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#40$  a  $500^\circ\text{C}$ , durante 2 horas, con una rampa de calentamiento de  $3^\circ\text{C}/\text{minuto}$ . Los diagramas de difracción de rayos X de estas muestras se exhiben en la Figura 20.

El difractograma de la muestra lavada presenta una disminución de la intensidad de los picos asignados a  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , lo cual permite inferir que dichos cristales se encuentran en zonas de la estructura porosa del material de difícil acceso para el solvente de lavado. Además se observa un corrimiento de dichas señales hacia ángulos más altos, dando cuenta de la contracción de la celda unitaria. Por su parte, cuando  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#40$  fue calcinado a  $500^\circ\text{C}$ , el diagrama de difracción obtenido exhibe pequeños picos asignables a la especie  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  anhidra, motivo por el cual podemos inferir la presencia de pequeños cristales correspondientes a dicha especie [16].

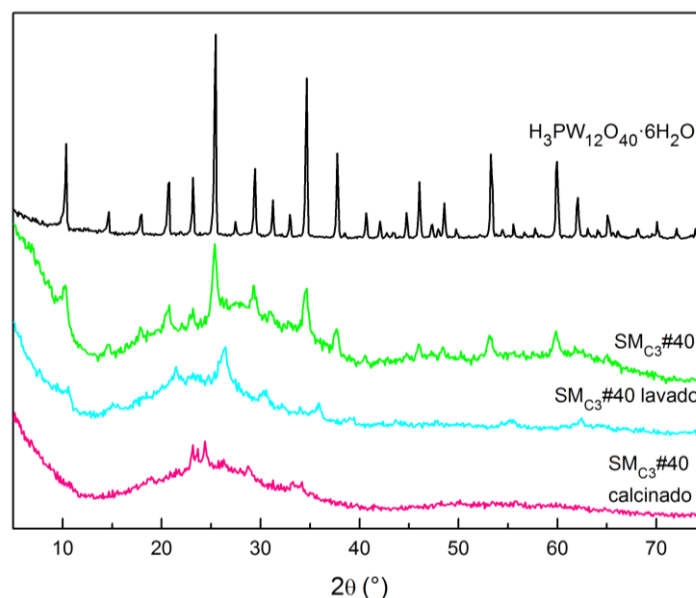


Figura 20. Difractogramas obtenidos para el  $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 6H_2O$ ,  $SM_{C3}\#40$ , el catalizador  $SM_{C3}\#40$  lavado y calcinado a  $500^\circ C$

### 1.6 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

La composición superficial, el estado de oxidación del heteroátomo de la fase activa y las posibles interacciones entre el heteropoliácido y el soporte, fueron estudiados para los materiales  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$  mediante Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X. Los espectros que se presentan a continuación fueron trabajados y analizados utilizando el paquete de software Multipack V9.6.

En primer lugar se realizó un barrido cubriendo un rango de 0 a 1400 eV para todas las muestras en estudio. El espectro obtenido para  $SM_{C3}$  se muestra en la Figura 21 y los de  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  en la Figura 22.

El espectro obtenido para el soporte  $SM_{C3}$  (Figura 21) exhibe las señales características del  $SiO_2$ . Se encontraron las señales correspondientes a O 1s, Si 2s, Si 2p y la señal Auger KLL del oxígeno, a valores de energía de ligadura de 532,8; 153,1; 103,4 y 982,2 eV, respectivamente. Se observa una pequeña señal de C 1s debida a la formación de carbono adventicio sobre la muestra, la cual aparece a su BE característica de 284,8 eV. Tal

como se espera, se observa un corrimiento de la señal correspondiente al Si 2*p* hacia valores mayores de energía de ligadura, respecto al silicio no unido a oxígeno el cual presenta BE= 99,15 eV. Esto se debe al hecho que el silicio en la especie SiO<sub>2</sub> presenta menor densidad electrónica que la especie Si (silicio no unido a oxígeno). El soporte SM<sub>C3</sub>@0 presenta un espectro similar.

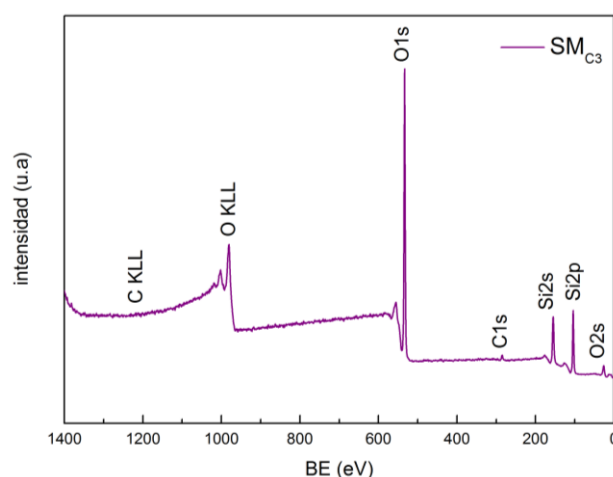


Figura 21. Espectro de XPS general adquirido para SM<sub>C3</sub>

Los espectros adquiridos para las muestras SM<sub>C3</sub>#30 y SM<sub>C3</sub>#40 obtenidas por impregnación de SM<sub>C3</sub> con soluciones de TPA, mostraron adicionalmente, las señales del W 4*p*, W 4*d* y W 4*f* (Figura 22). La intensidad de las mismas se ve incrementada con el aumento de la cantidad de TPA incorporado al soporte. Los catalizadores SM<sub>C3</sub>@30 y SM<sub>C3</sub>@40 exhibieron espectros generales similares a los observados para SM<sub>C3</sub>#30 y SM<sub>C3</sub>#40 respectivamente.

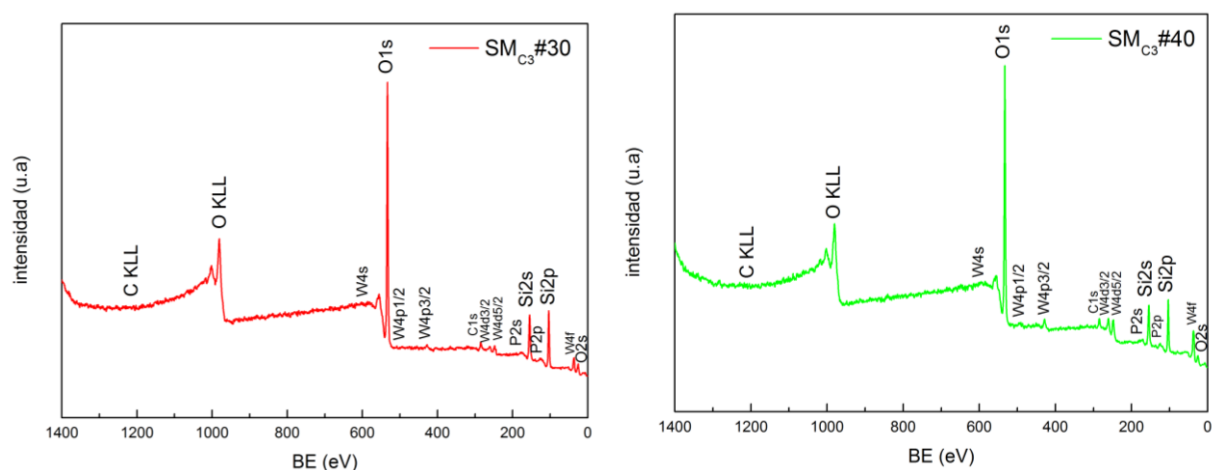


Figura 22. Espectros generales de XPS adquiridos para  $SM_{C_3}\#30$  y  $SM_{C_3}\#40$

Una vez identificadas las regiones de interés, se realizó un barrido en detalle en rangos de no más de 15 eV. Se estudiaron con detenimiento las zonas del O 1s y W 4f.

En la Figura 23 se presentan los espectros XPS de la región del O 1s recogidos para el TPA y los grupos de catalizadores  $SM_{C_3}\#TPA$  y  $SM_{C_3}@TPA$ . Los soportes  $SM_{C_3}$  y  $SM_{C_3}@O$  exhiben la señal del O 1s a 532,9 eV correspondiente a los grupos silanoles superficiales de la sílice. El ácido tungstofosfórico muestra dos contribuciones en esta señal, tal como se presenta en la Figura 24: una de ellas a 531,2 eV contribuyendo en un 78,2 %, atribuida a átomos de oxígeno en una red de óxido, y la segunda a 532,5 eV en un 21,8 % asignable a grupos OH [16].



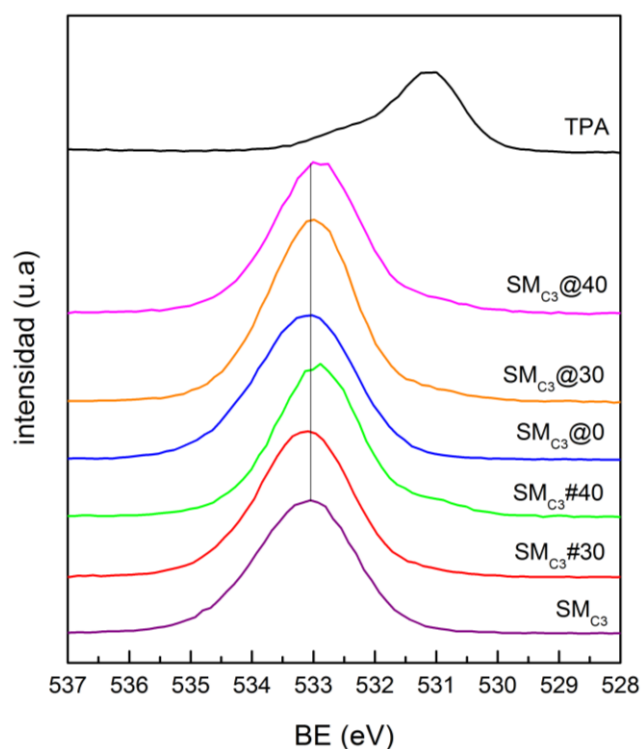


Figura 23. Espectro XPS de O 1s adquirido para el TPA,  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$

Los materiales obtenidos mediante impregnación del soporte  $SM_{C3}$  con soluciones de TPA y su inclusión en la matriz silícea, exhiben un leve corrimiento a menores BE de la señal del O 1s, dando cuenta de la interacción del soporte con el heteropoliácido. Además, se observa la aparición de una señal débil (< 5 %) entre 530,9 y 531,2 eV, tal como se ve para las muestras  $SM_{C3}\#40$  y  $SM_{C3}@40$  en la Figura 24. Esta componente es asignada a los átomos de oxígeno del TPA.

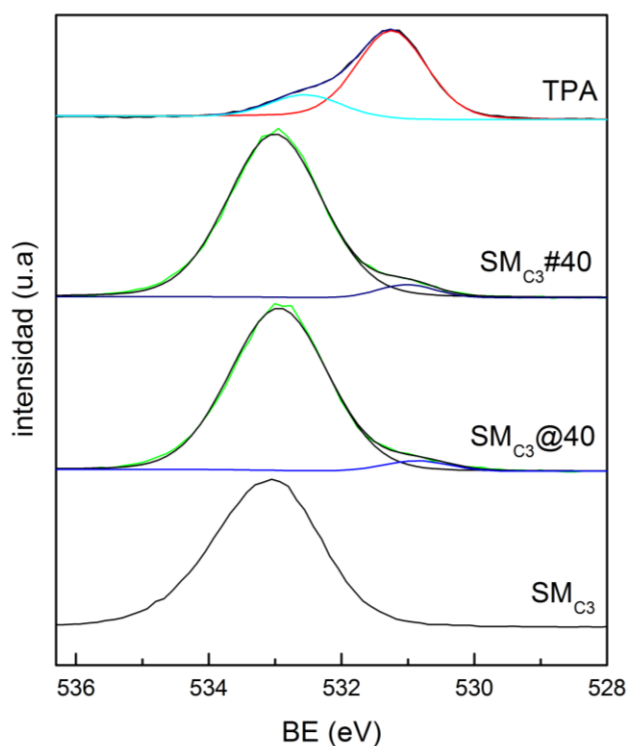


Figura 24. Deconvolución de la señal O 1s de TPA,  $SM_{C3}\#40$ ,  $SM_{C3}@40$  y  $SM_{C3}$

La Figura 25 presenta los espectros XPS de la región W 4f obtenidos para el TPA,  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$ . El ácido tungstofosfórico muestra un doblete bien resuelto con BE a 36,1 eV y 38,2 eV, correspondientes a las señales W 4f<sub>7/2</sub> y W 4f<sub>5/2</sub> respectivamente [17]. Las muestras con un contenido de heteropoliácido del 30 % exhiben un doblete ancho y poco resuelto, mientras que aquellas que contienen un 40 % presentan un incremento de la intensidad y resolución del mismo, similar a lo expuesto para el TPA puro.

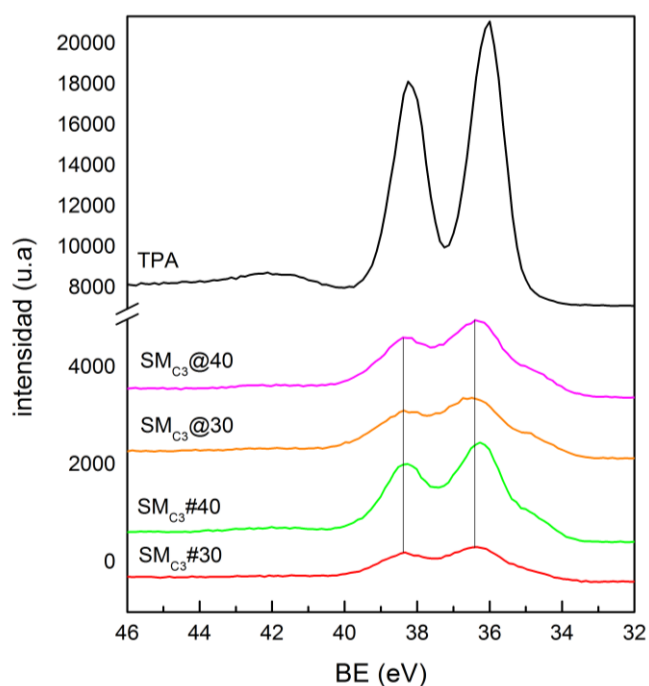


Figura 25. Espectro XPS de W 4f obtenido para TPA,  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$

En todos los casos, la región del W 4f sugiere que este elemento se encuentra en dos estados de interacción diferentes. En la Figura 26 se muestra la deconvolución de dicha señal para la muestra  $SM_{C3}\#40$ . La principal contribución presenta una BE que se corresponde con los valores típicos de la presencia de especies W(VI), tal como sucede para el TPA puro (36,3 eV) y es asociada con la existencia de las unidades Keggin en la superficie de la sílice. La componente minoritaria aparece a valores menores de BE (35,0 eV) y puede ser asociada a dos fenómenos: la formación de óxidos del tipo  $WO_x$  en los cuales el wolframio se encuentra con estados de oxidación por debajo de VI, como consecuencia de la parcial descomposición del ácido tungstofosfórico en la superficie del soporte, o bien debido a un tungstato perturbado por su entorno. Esta última idea ha sido descripta por Newman y colaboradores [18] y resulta ser la más adecuada para este sistema, en concordancia con los resultados obtenidos mediante FT-IR y Raman. En este contexto, algunos de los átomos de wolframio de la unidad Keggin son perturbados por la proximidad a los grupos silanoles ( $\equiv Si-OH$ ) de la superficie de la sílice, viéndose afectada la simetría molecular de  $H_3PW_{12}O_{40}$ .

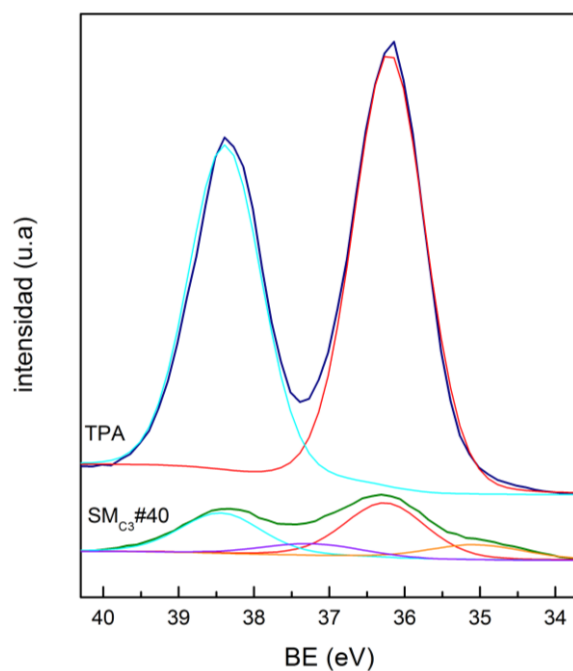


Figura 26. Deconvolución de la señal W 4f del TPA y SM<sub>C3</sub>#40

En la Tabla 8 se presentan las contribuciones de la señal del W 4f (valor de BE y %) para las muestras SM<sub>C3</sub>#TPA y SM<sub>C3</sub>@TPA.

Table 8. Valores de BE para W 4f y porcentaje de contribución de ambas especies (entre paréntesis)

Muestra	W 4f	
	W <sup>6+</sup>	W <sup>6+</sup> p <sup>a</sup>
TPA	36,1 (100)	-
SM <sub>C3</sub> #30	36,1 (75)	34,8 (25)
SM <sub>C3</sub> #40	36,3 (75)	35,0 (25)
SM <sub>C3</sub> @30	36,3 (70)	34,9 (30)
SM <sub>C3</sub> #@40	36,4 (72)	35,0 (28)

p<sup>a</sup> W<sup>6+</sup> tungstato perturbado por su entorno

La relación de intensidad de ambas contribuciones, sugiere que en promedio por anión Keggin los enlaces terminales W=O interaccionan con la superficie de la sílice en una proporción de 3:1 para las muestras  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$ . Se ve que esta relación disminuye para los catalizadores obtenidos mediante la inclusión de la fase activa durante la síntesis de la matriz silícea, dando cuenta de una mayor proporción de especies de  $W^{6+}$  perturbadas por su entorno.

### 1.7 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

El análisis de los materiales mediante  $^{29}Si$ ,  $^{31}P$  y  $^1H$ -RMN nos permitió conocer las especies presentes y obtener información sobre la interacción entre el soporte de sílice y el ácido tungstofosfórico incorporado al mismo mediante las dos rutas de síntesis (impregnación e inclusión).

Los espectros de  $^{29}Si$ -RMN adquiridos para los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}@30$ , se exhiben en la Figura 27. A partir de la deconvolución de dichos espectros cuantitativos, se obtuvieron la contribución (expresada en %) de los sitios  $Q^n$ , los cuales se presentan en la Tabla 9.

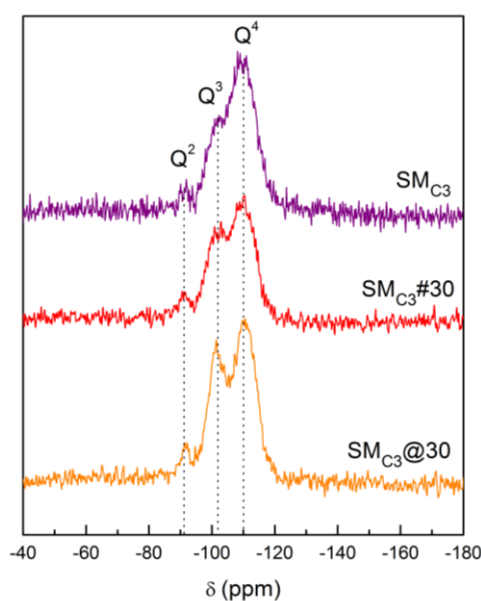


Figura 27. Espectros  $^{29}Si$ -RMN adquiridos para los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}@30$

Tabla 9. Porcentaje de los sitios  $Q^n$  obtenidos a partir de la deconvolución de los espectros cuantitativos de  $^{29}\text{Si}$  hpdec para  $\text{SM}_{\text{C3}}$ ,  $\text{SM}_{\text{C3}}\#30$  y  $\text{SM}_{\text{C3}}\text{@}30$

Material	$Q^2$ (-91,6 ppm)	$Q^3$ (-101,4 ppm)	$Q^4$ (-110,7 ppm)
$\text{SM}_{\text{C3}}$	4 %	21 %	75 %
$\text{SM}_{\text{C3}}\#30$	7 %	33 %	60 %
$\text{SM}_{\text{C3}}\text{@}30$	6 %	35 %	59 %

Todas las muestras presentan las señales de resonancia  $Q^n$  correspondientes a la estructura química inherente de estos materiales de silicio. Los picos asignables a  $Q^4$ ,  $Q^3$  y  $Q^2$  resuenan a un corrimiento químico  $\delta$  de -110,7, -101,4 y -91,6 ppm, respectivamente y se corresponden con los sitios de silicio  $\text{Si}(\text{OSi})_4$ ,  $\text{Si}(\text{OSi})_3\text{OH}$  y  $\text{Si}(\text{OSi})_2(\text{OH})_2$  para el material en ausencia de heteropoliácido ( $\text{SM}_{\text{C3}}$ ). La incorporación de TPA al material  $\text{SM}_{\text{C3}}$  conduce a una variación del porcentaje de las señales  $Q^n$  (Tabla 9). Durante el agregado del heteropoliácido mediante los métodos de impregnación e inclusión, los protones del TPA ( $\text{H}_{\text{TPA}}$ ) se transfieren a los grupos silanoles terminales de la sílice ( $\equiv\text{Si-OH}$ ), así como también se forman enlaces covalentes del tipo W-O-Si [19, 20]. De esta manera las señales  $Q^2$  y  $Q^3$ , atribuidas a  $\text{Si}-(\text{OSi})_2-(\text{OH}_{\text{TPA}})_2$  y  $(\text{OSi})_3\text{-Si-OH}_{\text{TPA}}$  respectivamente, se incrementan mientras que la señal  $Q^4$  disminuye debido a la formación de enlaces W-O-Si anteriormente mencionados. El incremento de la relación  $(Q^2+Q^3)/Q^4$  exhibido por los materiales  $\text{SM}_{\text{C3}}\#30$  y  $\text{SM}_{\text{C3}}\text{@}30$  respecto a  $\text{SM}_{\text{C3}}$ , da cuenta de la fuerte interacción soporte-TPA, tal como se observó mediante FT-IR, espectroscopia Raman y XPS. Se obtuvieron resultados similares para los materiales conteniendo un 40 % de heteropoliácido.

Los espectros de  $^{31}\text{P}$ -RMN obtenidos para el TPA ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) y los catalizadores preparados por impregnación e inclusión del heteropoliácido en el soporte, se muestran en la Figura 28.

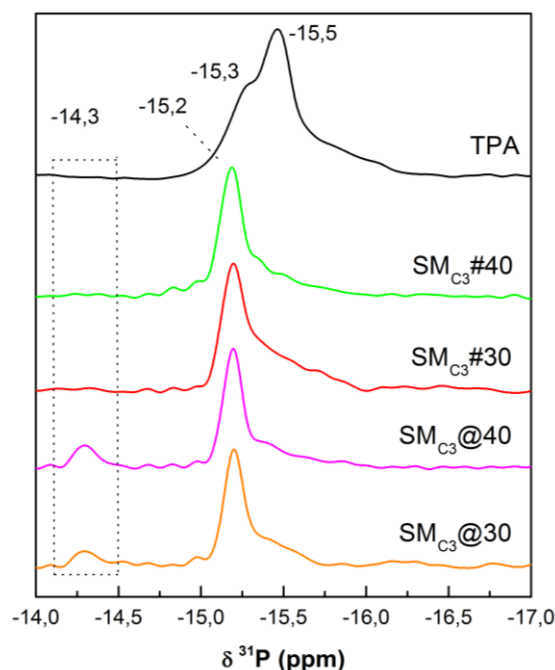
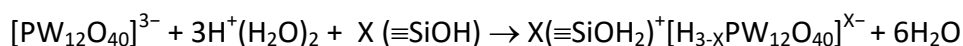


Figura 28. Espectros  $^{31}\text{P}$ -RMN adquiridos para el TPA y los materiales  $\text{SM}_{\text{C}_3}\text{\#TPA}$  y  $\text{SM}_{\text{C}_3}\text{@TPA}$

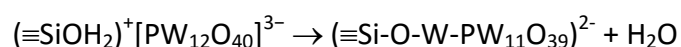
El ácido tungstofosfórico exhibe una señal amplia a -15,5 ppm asignable al anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  interaccionando con especies  $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_2$ . Esta señal principal se encuentra acompañada por un hombro a -15,3 ppm correspondiente a aniones Keggin del tipo  $[\text{H}_{3-x}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{x-}$  [21, 22].

La incorporación del heteropoliácido al soporte mediante las dos rutas sintéticas ensayadas, condujo a un corrimiento de la señal respecto a la presentada por el TPA másico, hacia un valor de  $\delta = -15,2$  ppm. Dicho cambio, se atribuye a la interacción electrostática entre los aniones  $[\text{H}_{3-x}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{x-}$  y los grupos silanoles ( $\equiv\text{Si}-\text{OH}_2^+$ ) de la sílice. Este fenómeno se debe a que la calcinación de la especie hidratada  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  a temperaturas superiores a 160 °C, elimina las moléculas de agua de  $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_2$  y conduce a la formación de la especie anhidra  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  [23]. Como resultado del tratamiento térmico, la cantidad de aniones  $[\text{H}_{3-x}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{x-}$  que interactúan con los grupos  $\text{Si}-\text{OH}_2^+$  aumenta de acuerdo con:



Ni el contenido de TPA ni la forma en que se sintetizó la muestra pareciera influir en la posición y el ancho a mitad de altura de las señales. Además, la cola de la señal se puede atribuir a la presencia de hidratos de TPA como  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . La cola es más intensa en el caso de las muestras preparadas mediante impregnación del soporte ( $\text{SM}_{\text{C3}}\#30$  y  $\text{SM}_{\text{C3}}\#40$ ), las cuales presentaron pequeños cristales de TPA hexahidratado según los diagramas de difracción de rayos X.

Por su parte, los materiales preparados mediante inclusión del TPA en la matriz silícea y calcinados a 500 °C, muestran una nueva señal de resonancia a -14,3 ppm, la cual no se presenta en las muestras preparadas por impregnación del soporte. Esta nueva señal es asignable a la formación del complejo TPA- $\text{SiO}_2$  a través de la formación de enlaces Si-O-W. De acuerdo con Legagneux y colaboradores [24], los enlaces Si-O-W entre el TPA y  $\text{SiO}_2$  se pueden producir mediante tratamiento térmico a temperaturas superiores a 300 °C a través de:



Cabe destacar que en ningún caso se observaron las señales correspondientes a la fase lacunar del heteropoliácido  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$  ni aniones diméricos  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$ , cuyas señales características aparecen a -11 y -13,3 ppm, respectivamente. Por este motivo, podemos inferir que la estructura primaria tipo Keggin del ácido tungstofosfórico se conserva en los materiales preparados mediante ambas rutas sintéticas, en concordancia con los resultados obtenidos por FT-IR, espectroscopia Raman y XPS.

En la Figura 29, se exhiben los espectros  $^1\text{H}$ -RMN adquiridos para las muestras  $\text{SM}_{\text{C3}}$ ,  $\text{SM}_{\text{C3}}\#30$ ,  $\text{SM}_{\text{C3}}\#40$  y  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .



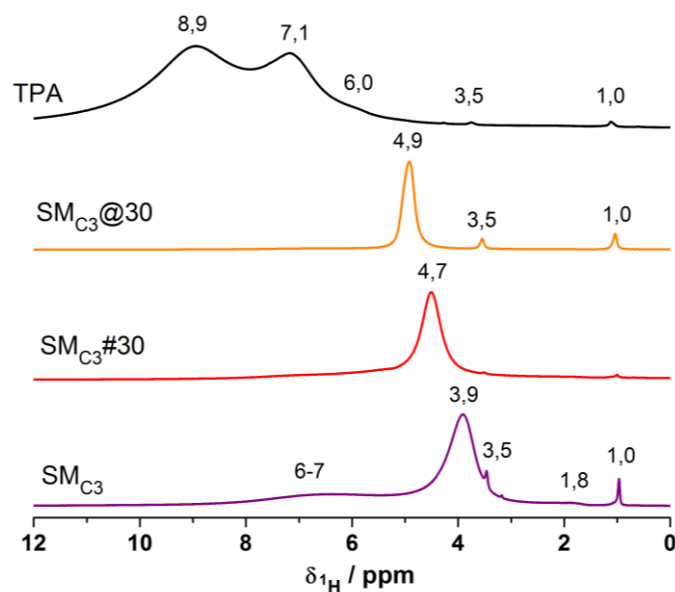


Figura 29. Espectros  $^1\text{H}$ -RMN adquiridos para el TPA y los materiales  $\text{SM}_{\text{C}_3}$ ,  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#30$ ,  $\text{SM}_{\text{C}_3}\text{@}30$

El ácido tungstofosfórico másico muestra señales de resonancia de protones aproximadamente a 6,0 (hombro), 7,1 y 8,9 ppm, las cuales pueden atribuirse a los grupos de moléculas de agua intersticiales  $(\text{H}_2\text{O})_n$ , grupos de agua presentes como  $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$  y protones ácidos como especies  $\text{H}_3\text{O}^+$ , respectivamente [25]. Además, el TPA presenta señales muy débiles a 1,0 y 3,5 ppm asignables a los protones presentes en moléculas de agua aisladas.

Por su parte, el soporte en ausencia de fase activa ( $\text{SM}_{\text{C}_3}$ ), exhibió una señal principal a 3,9 ppm asignable a moléculas de agua fisisorbidas. Además presenta otras dos señales amplias y menos intensas que la anterior, localizables a un corrimiento químico de 6-7 y 1,8 ppm. La primera puede asociarse a moléculas de agua fuertemente unidas por enlaces puente de hidrógeno a los protones de los grupos  $\equiv\text{SiOH}$  de la sílice [26]. Mientras que los grupos silanoles terminales son los responsables de la segunda señal [27]. Las señales débiles que aparecen a 3,5 y 1,0 ppm se atribuyen a protones presentes en moléculas de agua aisladas.

Los catalizadores  $SM_{C_3}\#30$  y  $SM_{C_3}@30$  presentaron un corrimiento de la señal principal del material  $SM_{C_3}$  (3,9 ppm) hacia valores de mayor frecuencia tales como 4,7 y 4,9 ppm, respectivamente, las cuales pueden ser atribuidas a la interacción de los protones del anión Keggin del TPA con los grupos silanoles de la sílice [28]. Además, no se observan ninguna de las tres señales principales de  $^1H$ -RMN características del TPA en las muestras  $SM_{C_3}\#30$  y  $SM_{C_3}@30$ . Las muestras conteniendo un 40 % de heteropoliácido exhibieron resultados similares.

### 1.8 Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Con el objetivo de estudiar la estabilidad térmica de los materiales sintetizados en el presente trabajo, se realizaron medidas de análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

En la Figura 30 se exhiben los diagramas de TGA (curva negra) y DSC (curva azul) obtenidos para el ácido tungstofosfórico másico. El termograma muestra que la pérdida de peso del heteropoliácido se produce en tres etapas. En primer lugar, por debajo de los 100 °C, el TPA de la forma  $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 23H_2O$  sufre la eliminación de 17 moléculas de agua, formando la especie  $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 6H_2O$ . El pico endotérmico del diagrama de DSC que aparece a 70 °C, se asocia a este fenómeno. Luego, aproximadamente a 189 °C, el TPA hexahidratado pierde las moléculas de agua de hidratación para dar lugar a la especie anhidra  $H_3PW_{12}O_{40}$ , lo cual se ve reflejado en el pico endotérmico a 189 °C del diagrama de calorimetría diferencial de barrido. Por último, por encima de los 450 °C, se pierden 1,5 moléculas de agua de constitución del heteropoliácido para dar paso a la formación de la especie desprotonada  $PW_{12}O_{38,5}$ . La descomposición completa de la estructura Keggin del heteropoliácido en  $P_2O_5$ ,  $WO_3$  o en bronce de wolframio [29] ocurre por encima de los 500 °C, lo cual se observa como un pico exotérmico a 604 °C en el diagrama de DSC.

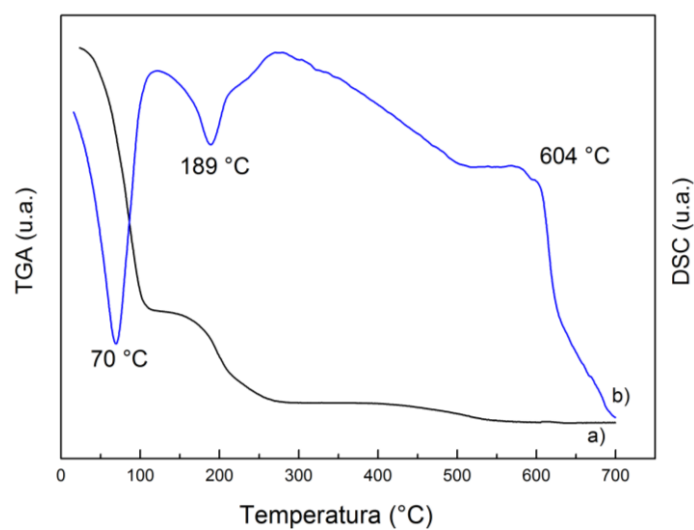


Figura 30. Diagrama de TGA (a) y DSC (b) del ácido tungstofosfórico

Los diagramas de TGA y DSC obtenidos para el soporte  $SM_{C3}$  se presentan en la Figura 31.

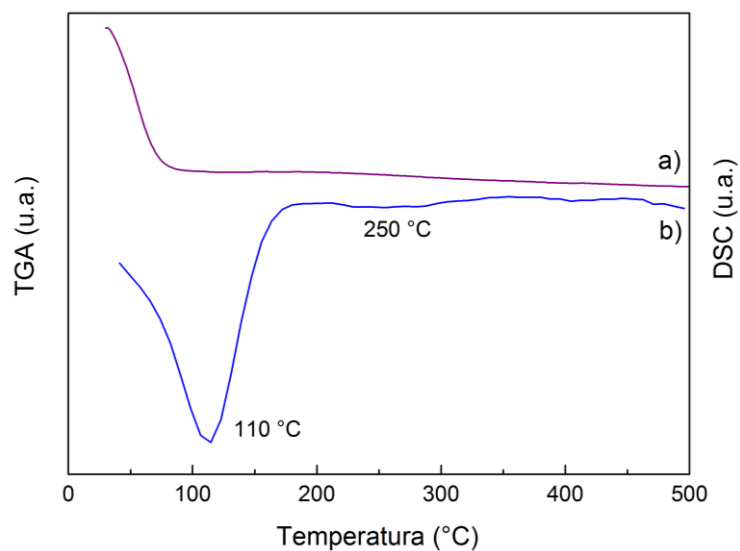
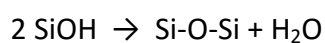


Figura 31. Diagrama de TGA (a) y DSC (b) del soporte  $SM_{C3}$

Por debajo de los 100 °C se observa una pérdida de peso aproximadamente de 10 %, asignable a la eliminación de moléculas de agua débilmente adsorbidas en la superficie de la sílice, la cual se manifiesta en el diagrama de DSC como un pico endotérmico cuyo máximo aparece a 110 °C (curva azul). A partir de 200 °C, se aprecia una pérdida continua de peso, la cual se refleja en el diagrama de DSC como una señal poco intensa y ancha a 250 °C y es asignable a la eliminación de moléculas de agua resultantes de la formación de puentes siloxanos [30], de acuerdo a:



Los materiales preparados mediante impregnación del soporte SM<sub>C3</sub> con soluciones del heteropoliácido e inclusión del mismo durante la síntesis de la matriz sílicea, exhibieron comportamientos similares. A modo de ejemplo se exhiben los diagramas de TGA y DSC del material SM<sub>C3</sub>#40 en la Figura 32. El termograma de SM<sub>C3</sub>#40 (curva verde) muestra que las pérdidas de peso ocurren en tres etapas. En primer lugar, entre 30 y 100 °C, se pierden las moléculas de agua fisisorbidas a la superficie de la sílice, lo cual se manifiesta como un pico endotérmico que aparece a 96 °C en el diagrama de DSC (curva azul). Luego, entre 100 y 250 °C se produce la pérdida de las moléculas de agua que se encuentran interaccionando con los heteropolianiones, cuya señal aparece como un pico endotérmico a 207 °C en el diagrama de DSC. Por último, a temperaturas por encima de los 250 °C se pierden moléculas de agua como resultado de la formación de enlaces Si-O-W y las moléculas de agua de constitución del heteropoliácido para dar paso a la formación de la especie desprotonada PW<sub>12</sub>O<sub>38,5</sub>. Hasta los 500 °C no aparece en el diagrama de DSC el pico exotérmico característico de la descomposición del heteropoliácido.

Los resultados obtenidos mediante los análisis térmicos, nos permiten inferir que el TPA inmovilizado en los materiales síliceos preparados en el presente trabajo, puede ser utilizado hasta temperaturas cercanas a los 500 °C, sin que se produzcan cambios en la estructura primaria del heteropoliácido.

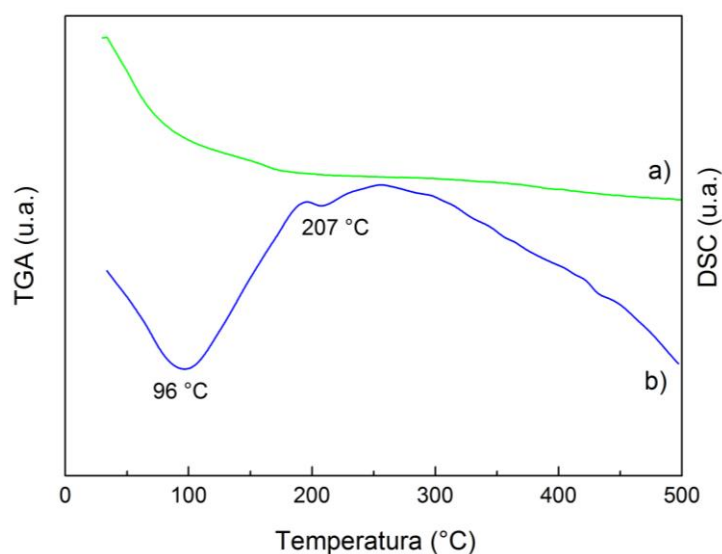


Figura 32. Diagrama de TGA (a) y DSC (b) del catalizador  $SM_{C3}\#40$

### 1.9 Titulación potenciométrica con n-butilamina

En la Figura 33 se exhiben las curvas de titulación potenciométrica obtenidas para el TPA, el soporte  $SM_{C3}$  y los catalizadores  $SM_{C3}\#TPA$ . A partir de los valores de potencial inicial (Ei) pudimos clasificar según su acidez los sitios presentes en cada muestra [31].  $SM_{C3}$ ,  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  presentan sitios ácidos muy fuertes, con valores de Ei iguales a 120, 582 y 676 mV respectivamente. En todos los casos, se obtuvieron valores de Ei menores que el obtenido para el heteropoliácido másico cuyo valor fue 760 mV. Además, vemos que el número total de sitios, determinado mediante el área bajo la curva, aumenta con la cantidad de TPA incorporado al soporte, siguiendo el orden:  $SM_{C3} \ll SM_{C3}\#30 \ll SM_{C3}\#40$ . Los valores obtenidos para cada uno de ellos fueron 27, 90 y 169 mEq n-butilamina/g, respectivamente, mientras que el TPA presentó un valor igual a 591 mEq n-butilamina/g para dicho parámetro. En la Tabla 10 se muestran los resultados descriptos hasta el momento.

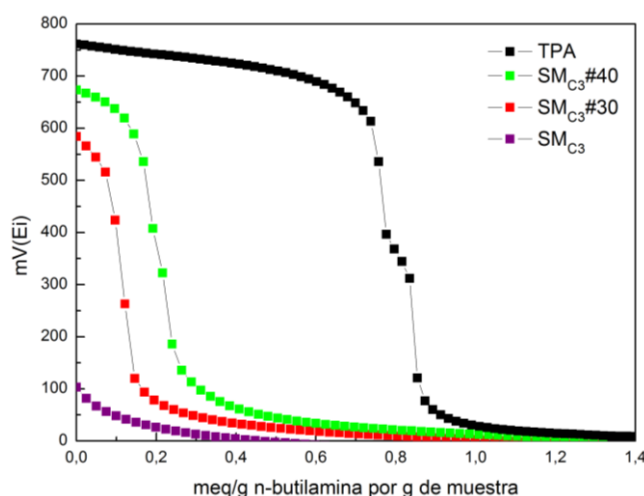


Figura 33. Curvas de titulación potenciométrica con n-butilamina obtenidas para el TPA y los materiales  $SM_{C3}\#TPA$

Tabla 10. Valores de Ei y número de sitios ácidos obtenidos para los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM_{C3}\#TPA$  y el TPA

Muestra	Ei (mV)	Número total de sitios ácidos (mEq n-butilamina/g)
$SM_{C3}$	120	27
$SM_{C3}\#30$	582	90
$SM_{C3}\#40$	676	169
TPA	760	591

Por su parte, las curvas de titulación obtenidas para los materiales  $SM_{C3}\@TPA$  (Figura 34) muestran que los sitios ácidos presentes pueden clasificarse también como muy fuertes ya que presentan valores de potencial inicial iguales a 114, 512 y 570 mV para  $SM_{C3}\@0$ ,  $SM_{C3}\@30$  y  $SM_{C3}\@40$ , respectivamente. Para esta serie de muestras los valores de Ei también resultaron ser inferiores al correspondiente para el heteropoliácido másico. Además el número de sitios totales se incrementó con el contenido de TPA en el material final, obteniéndose los valores 29, 68 y 81 mEq n-butilamina/g para el soporte y los catalizadores con un 30 y 40% de ácido tungstofosfórico, respectivamente (Tabla 11).

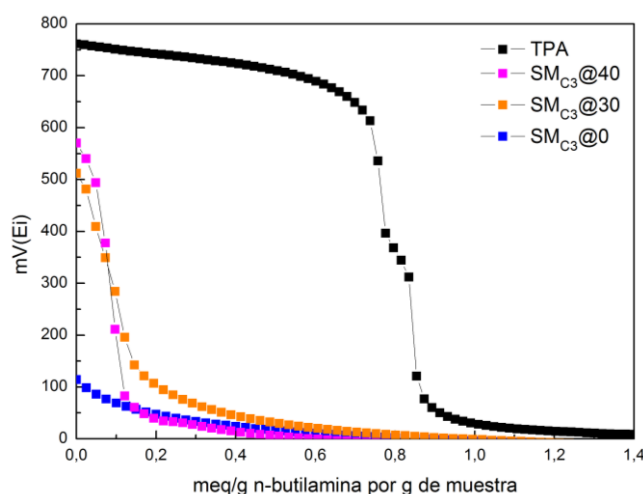


Figura 34. Curvas de titulación potenciométrica con n-butilamina obtenidas para el TPA y los materiales  $SM_{C3}@TPA$

Tabla 11. Valores de Ei y número de sitios ácidos obtenidos para los materiales  $SM_{C3}@TPA$

Muestra	Ei (mV)	Número total de sitios ácidos (mEq n- butilamina/g)
$SM_{C3}@0$	114	29
$SM_{C3}@30$	512	68
$SM_{C3}@40$	570	81

La notable disminución en el valor de potencial inicial para los dos grupos de catalizadores, respecto al heteropoliácido másico, da cuenta de la fuerte interacción que presenta la fase activa con el soporte. Además, en términos generales observamos que el número de sitios totales presentes en las muestras y el valor de potencial inicial aumentan con el incremento de TPA incorporado, sin importar el proceso de síntesis del material. Sin embargo, aquellos materiales preparados mediante inclusión del heteropoliácido en la matriz silícea ( $SM_{C3}@TPA$ ), exhiben valores menores de ambos parámetros, respecto a las preparadas por impregnación del soporte ( $SM_{C3}\#TPA$ ), tal como está presentado en las Tablas 10 y 11. Esto nos hace inferir que la forma de interacción  $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$  resulta diferente en las muestras pertenecientes al grupo  $SM_{C3}@TPA$  respecto de  $SM_{C3}\#TPA$ , en

concordancia con lo expuesto mediante  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{29}\text{Si}$ -RMN. Por otro lado, teniendo en cuenta el procedimiento experimental llevado a cabo para preparar ambos grupos de muestras, cabe destacar que esta técnica permite titular el heteropoliácido situado en la superficie del soporte tal como sucede para las  $\text{SM}_{\text{C}_3}\#\text{TPA}$  (Figura 35A), mientras que el heteropoliácido situado en los poros interparticulares de la sílice (grupo  $\text{SM}_{\text{C}_3}\@\text{TPA}$ ) resulta de difícil acceso para la *n*-butilamina (Figura 35B), dando como resultado un menor número de protones titulados.

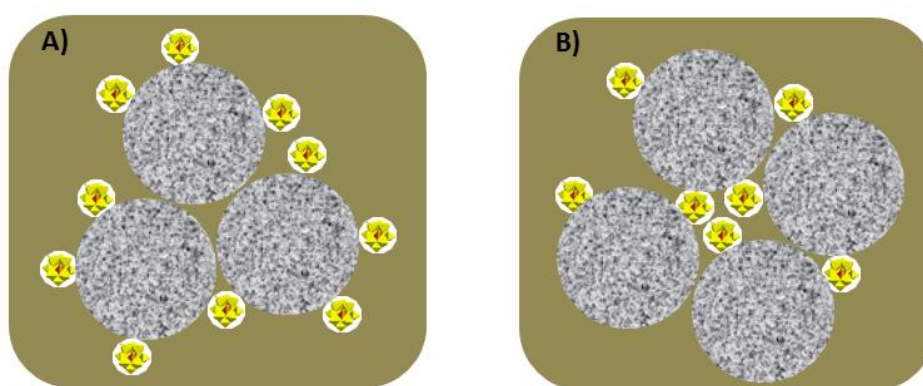


Figura 35. Esquema de distribución del TPA para los materiales obtenidos mediante impregnación (A) e inclusión (B)



## 2. Síntesis de esferas milimétricas de sílice

A partir de los soportes denominados  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$  sin calcinar, se prepararon extrudados en forma de esferas. La metodología experimental se detalla en el Capítulo III, sección 1.3. En la Figura 36a se observa el sólido fresco, sin calcinar, obtenido luego de la preparación de  $SM-A_{C3}$ . Cuando es utilizado para formar el *slurry* y sometido al proceso de goteo en aceite, se forman las esferas cuya imagen se presenta en la Figura 36b. Estas esferas se dejaron secar lentamente a temperatura ambiente, proceso durante el cual su tamaño se redujo de 5 mm a 3 mm de diámetro aproximadamente (Figura 36c).

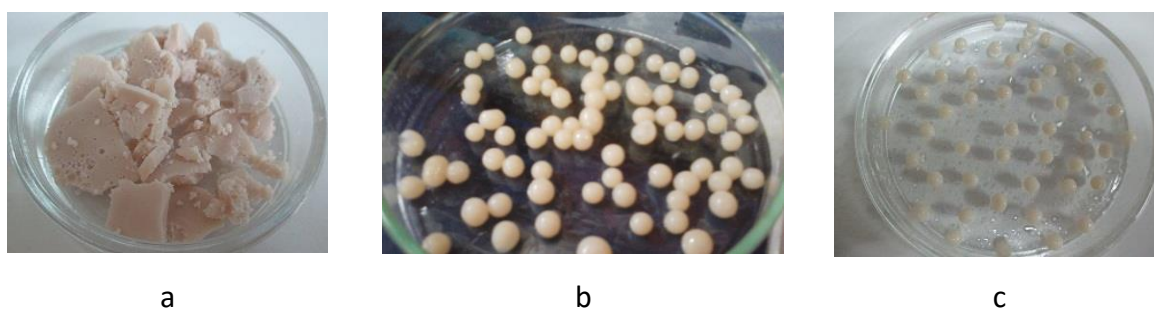


Figura 36. Soporte  $SM-A_{C3}$  sin calcinar (a), esferas recién preparadas a partir de  $SM-A_{C3}$  (b) y esferas secas preparadas a partir de  $SM-A_{C3}$  (c)

Las esferas secadas a temperatura ambiente, fueron calcinadas con una rampa de calentamiento lenta ( $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ ) para evitar que su estructura colapse y pierdan la forma. En la Figura 37a se observan las esferas obtenidas. El tamaño de las mismas fue homogéneo, aproximadamente de 2 mm de diámetro (Figura 37b). Tanto el tamaño como el aspecto blanco y liso, fue obtenido para las esferas preparadas a partir de  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ .



Figura 37. Esferas calcinadas a 600 °C, con una velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto, durante 2 horas

En la Figura 38 se presentan las micrografías adquiridas a X40, X150 y X1000 aumentos, para una esfera del tipo SS-A<sub>C1</sub> (sintetizada a partir del soporte SM-A<sub>C3</sub>). Todas las esferas preparadas presentaron una superficie externa lisa en toda su extensión tal como se aprecia en la Figura 38a. La superficie interna (Figura 38 b y c) muestra que la misma está formada por el agrupamiento de partículas de apariencia esférica dando lugar a la formación de macroporos interparticulares.

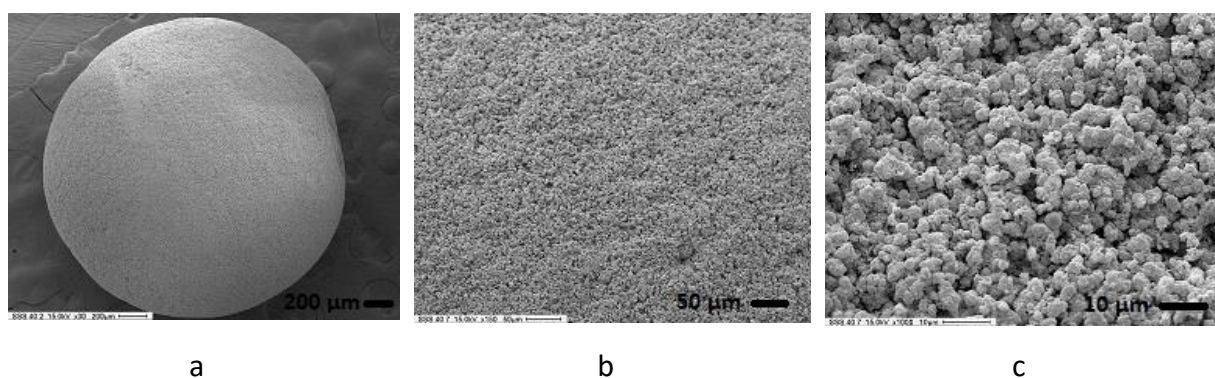


Figura 38. Imágenes obtenidas mediante SEM para SS-A<sub>C1</sub> tomadas a: X40 (a), X150 (b) y X1000 (c)

Las propiedades texturales de las esferas preparadas a partir de los soportes  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$  sin calcinar, fueron evaluadas mediante isothermas de adsorción-desorción de  $N_2$  a 77K. Las mismas corresponden a isothermas tipo IV, características de sólidos mesoporosos, con un ciclo de histéresis disminuido (Figura 39).

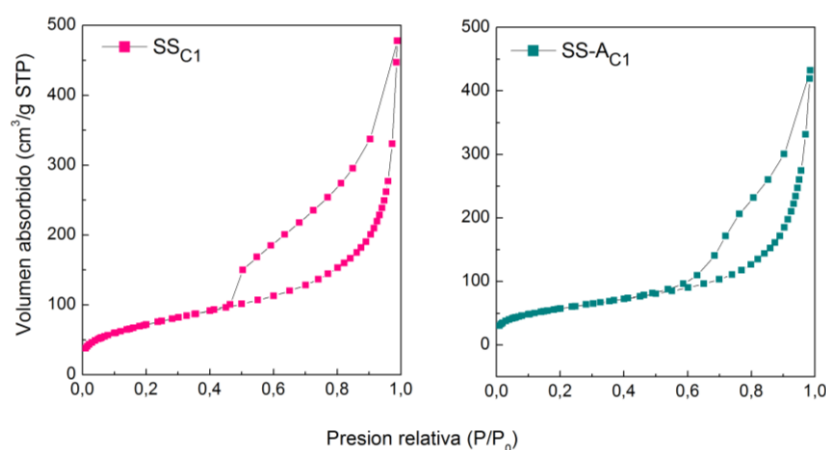


Figura 39. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K adquiridas para las muestras  $SS_{C1}$  y  $SS-A_{C1}$

En la Tabla 12 se presentan los resultados obtenidos para las propiedades texturales de las esferas. El área específica de  $SS_{C1}$  y  $SS-A_{C1}$  fue 257 y 205  $m^2/g$ , respectivamente. Dichos valores, corresponden a una disminución del 64 y 70% respecto del material de partida en cada caso, respectivamente.  $SS_{C1}$  no presentó microporosidad, mientras que  $SSa$  apenas 4  $m^2/g$ . Si bien el área correspondiente a microporos es prácticamente nula en ambos casos, el área específica que presentan es considerable ( $> 200 m^2/g$ ) y asignable a la presencia de mesoporos. Además, el diámetro promedio de poro se vio aumentado en ambas muestras respecto al material de partida, lo cual puede asignarse a la formación de mesoporos interparticulares.

Tabla 12. Propiedades texturales de las muestras  $SM_{C3}$ ,  $SS_{C1}$ ,  $SM-A_{C3}$  y  $SS-A_{C1}$

Muestra	$S_{BET}$ ( $m^2/g$ )	$S_{MICRO}$ ( $m^2/g$ )	$V_{MICRO}$ ( $cm^3/g$ )	Dp (nm)
$SM_{C3}$	718	345	0,155	4,7
$SS_{C1}$	257	-	-	7,7
$SM-A_{C3}$	691	444	0,200	4,7
$SS-A_{C1}$	205	4	-	10,9

La obtención de esferas de sílice se realizó mediante un método simple y respetuoso con el ambiente conocido como goteo en aceite. Los materiales obtenidos presentaron tamaño homogéneo, con un diámetro de 2 mm, lo que junto a la elevada superficie específica asignable a la presencia de mesoporosidad, le confiere a dichos materiales cualidades para ser utilizados como soportes en futuras reacciones del tipo fluido-sólido.

## 2. Evaluación catalítica

## 2.1 Optimización de las condiciones de reacción. Evaluación catalítica del TPA másico en la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina

En primer lugar y con el propósito de encontrar las condiciones óptimas de reacción, se realizaron una serie de experiencias empleando como catalizador el ácido tungstofosfórico másico, en la reacción entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona en ausencia de solvente (Figura 40). Se estudió el efecto de la temperatura, la relación molar entre los sustratos, la cantidad de catalizador y el tiempo de reacción. Los ensayos realizados se detallan en el Capítulo III, sección 2.6. A continuación se describen los resultados obtenidos.

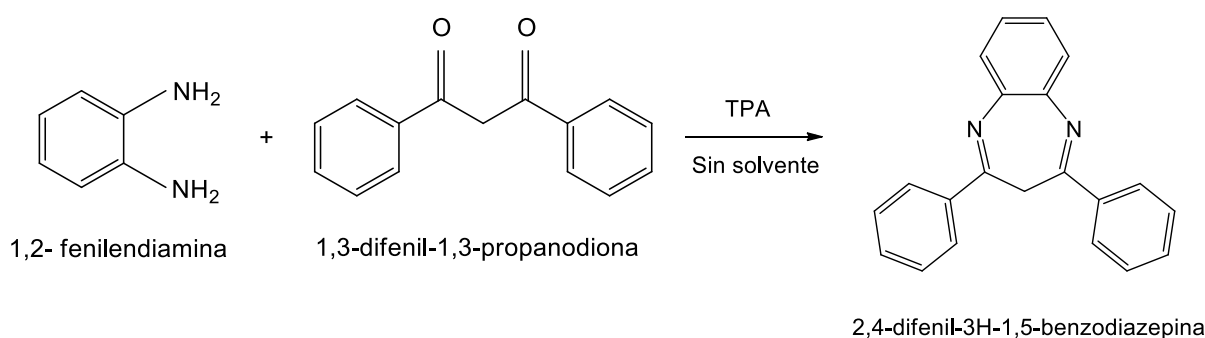


Figura 40. Reacción entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona

### 2.1.1 Optimización de la temperatura de reacción

En la Tabla 13 se exhiben los resultados obtenidos para los ensayos llevados a cabo a distintas temperaturas. Se realizaron experiencias en ausencia de catalizador, utilizando 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina, con agitación a 25, 40, 60, 80, 90 y 100 °C, durante 1 hora (Capítulo III, Apartado 2, sección 2.6.1). Los ensayos realizados a 25, 60, 40, 80 y 90 °C no exhibieron formación de producto de reacción, luego del tiempo fijado (entradas 1 a 5 de la Tabla 13). A 100 °C, se formó el producto con un 30 % de rendimiento luego de una hora de reacción (Tabla 13, entradas 6). Es decir, la formación de producto a 100 °C se produjo por efecto térmico ya que no se

contaba con presencia de catalizador. La eliminación de moléculas de agua a una temperatura cercana a los 100 °C, es la fuerza impulsora que desplaza el equilibrio de la reacción hacia la formación de la 1,5-benzodiazepina, por este motivo las siguientes experiencias se realizaron a 90 °C como temperatura óptima de reacción.

Luego de haber determinado la temperatura a partir de la cual la reacción ocurre en ausencia de catalizador, se procedió a realizar un nuevo ensayo blanco en donde se emplearon los materiales SM<sub>C3</sub> y SM<sub>C3</sub>@0 sin fase activa incorporada. En ambos casos se obtuvieron trazas del producto de reacción (Tabla 13, entrada 7 y 8). Los resultados anteriores muestran que los soportes tienen una performance catalítica muy baja, es decir, en ausencia de heteropoliácido prácticamente no catalizan la reacción en estudio.

Tabla 13. Optimización de la temperatura de reacción

Experiencia (Capítulo III, sección 2.6.1)	Entrada	Catalizador	Temperatura (°C)	Rendimiento %
1	1	-	25	-
2	2	-	40	-
3	3	-	60	-
4	4	-	80	-
5	5	-	90	-
6	6	-	100	30
7	7	SM <sub>C3</sub>	90	trazas
8	8	SM <sub>C3</sub> @0	90	trazas

#### 2.1.2 Optimización de la relación molar entre los sustratos

Para evaluar el efecto producido al modificar la relación entre los sustratos, se realizaron experiencias empleando las siguientes proporciones de 1,2-fenilendiamina a 1,3-difenil-1,3-propanodiona: 1:1, 2:1 y 3:1. Los ensayos se llevaron a cabo a 90 °C durante 1 hora, utilizando 1 % mmol de TPA respecto a la diona como catalizador. El detalle

experimental de dichas experiencias se encuentra descrito en el Capítulo III, Apartado 2, sección 2.6.2. Los resultados obtenidos se exhiben en la Tabla 14.

Tabla 14. Optimización de la relación molar entre los sustratos

Experiencia (Capítulo III, sección 2.6.2)	Entrada	Relación molar A:D <sup>a</sup>	Rendimiento <sup>b</sup> %
9	1	2:1	60
10	2	1:1	52
11	3	3:1	63

<sup>a</sup> A:D= relación entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona.

<sup>b</sup> Obtenido a partir de diferentes proporciones de 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 1 % mmol de TPA respecto a la diona, a 90 °C y 1 hora de reacción.

En primer lugar, se ensayó la reacción utilizando 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina, 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona (relación 2:1 de amina:diona) obteniéndose un rendimiento del 60 % (Tabla 14, entrada 1). El uso de una relación equimolar entre sustratos conlleva a un buen rendimiento de reacción (52 %) como puede verse en la entrada 2 de la Tabla 14. Además, el uso de una relación 3:1 no mostró una diferencia significativa respecto a la experiencia original en la cual se utilizaron los reactivos en una proporción 2:1 (Tabla 14, entrada 3), obteniéndose 63 % de rendimiento. Cabe destacar que a partir de resultados previos obtenidos en sistemas similares, se observó la descomposición de la 1,2-fenilendiamina en las condiciones de reacción estudiadas (90 °C durante 1 hora), motivo por el cual fue necesario utilizar una cantidad mayor a la estequiométrica para llevar a cabo la reacción. De esta manera, las siguientes experiencias se llevaron a cabo con una relación molar entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona de 2:1.

### 2.1.3 Optimización de la cantidad de catalizador empleado

Una vez definida la temperatura óptima de reacción y la relación molar entre los sustratos, se procedió a estudiar el efecto de la cantidad de catalizador. En la Tabla 15, se



muestran los resultados obtenidos utilizando una relación molar 2:1 de amina:diona, 0,5, 1 y 2 % mmol de TPA respecto a la diona como catalizador, agitación a 90 °C, durante 1 hora (Capítulo III, Apartado 2, sección 2.6.3).

Tabla 15. Optimización de la cantidad de catalizador

Experiencia (Capítulo III, sección 2.6.3)	Entrada	% catalizador	Rendimiento* %
12	1	0,5	50
9	2	1	60
13	3	2	60

\* Obtenido a partir de 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina, 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, diferentes proporciones de TPA respecto a la diona, a 90 °C y 1 hora de reacción.

De los resultados presentados en la Tabla 15, se puede destacar que el empleo de 0,5% de catalizador permitió alcanzar un rendimiento del 50 % (Tabla 15, entrada 1), incrementándose notoriamente la producción de la 1,5-benzodiazepina respecto a la obtenida cuando el ensayo se realizó en idénticas condiciones sin el empleo de catalizador (Tabla 13, entrada 5). El rendimiento mejora (se alcanza el 60 %) cuando se incrementa la cantidad de catalizador a 1 % mmol con respecto a la diona (Tabla 15, entrada 2). Sin embargo, no se obtiene una mejora en el mismo cuando la reacción se lleva a cabo empleando 2 % mmol del catalizador respecto a la diona (Tabla 15, entrada 3). Por este motivo, se estableció como cantidad óptima de TPA utilizar un 1 % mmol respecto a la 1,3-difenil-1,3-propanodiona para realizar los siguientes ensayos.

#### 2.1.4 Optimización del tiempo de reacción

La Tabla 16 exhibe los rendimientos obtenidos a varios tiempos de reacción para la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina. La temperatura en la que se desempeñó cada ensayo, se indica en cada caso. Las experiencias se realizaron empleando una relación molar

2:1 de 1,2-fenilendiamina a 1,3-difenil-1,3-propanodiona y 1 % mmol de TPA respecto a la diona como catalizador (7,2 mg) (Capítulo III, Apartado 2, sección 2.6.4).

Tabla 16. Optimización del tiempo de reacción

Experiencia (Capítulo III, sección 2.6.4)	Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Rendimiento* %
14	1	90	15	25
15	2	90	30	48
9	3	90	60	60
16	4	90	120	61
17	5	25	360	-
18	6	50	360	30

\* Obtenido a partir de 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina, 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, 1 % mmol de TPA respecto a la diona (7,2 mg), a diferentes temperaturas y tiempos de reacción.

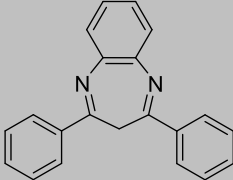
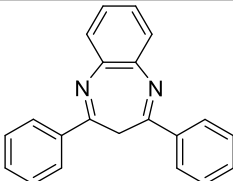
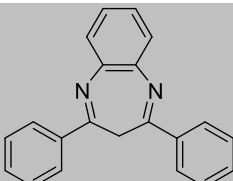
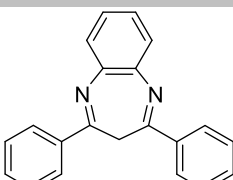
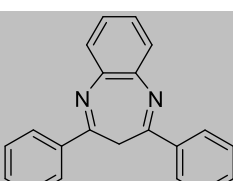
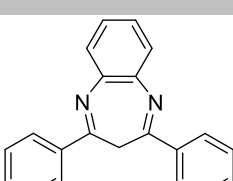
En primera instancia, se realizaron experiencias a 90 °C empleando los siguientes tiempos de reacción: 15, 30, 60 y 120 minutos. Los valores de los rendimientos obtenidos se muestran en las entradas 1 a 4 de la Tabla 16. En el primer caso se obtuvo apenas un 30 % de rendimiento (Tabla 16, entrada 1). Este valor aumenta al 48 % cuando el tiempo de reacción es de media hora (Tabla 16, entrada 2). Cuando el tiempo se extiende a 1 hora, se alcanza un rendimiento del 60 % (Tabla 16, entrada 3), el cual no cambia significativamente luego de 2 horas de reacción, obteniéndose un valor de 61 % (Tabla 16, entrada 4).

Por otro lado, se realizaron otros dos ensayos, disminuyendo la temperatura de reacción a 25 y 50 °C y aumentando el tiempo de reacción a 3 horas (entradas 5 y 6 de la Tabla 16). Se ve que la reacción no procede al trabajar a 25 °C durante 3 horas (Tabla 16, entrada 5), mientras que, a 50 °C, se obtiene un rendimiento del 30 % (Tabla 16, entrada 6). De este modo se observa que un aumento del tiempo de reacción y disminución de la temperatura de trabajo no conduce a mejores resultados que los encontrados para el ensayo a 90 °C durante 1 hora.

## 2.2 Actividad catalítica de los catalizadores pertenecientes a los grupos $SM_{C_3}\#TPA$ y $SM_{C_3}@TPA$

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona, se evaluó el desempeño de los catalizadores  $SM_{C_3}\#30$ ,  $SM_{C_3}\#40$ ,  $SM_{C_3}@30$  y  $SM_{C_3}@40$ . Las experiencias fueron llevadas a cabo utilizando una relación molar 2:1 entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona, una cantidad de catalizador conteniendo un 1 % mmol de TPA respecto a la diona y agitación a 90 °C durante 1 hora, en ausencia de solvente (Capítulo III, Apartado 2, sección 2.7). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Actividad catalítica de los materiales SM<sub>C3</sub>#TPA y SM<sub>C3</sub>@TPA

Experiencia (Capítulo III, sección 2.7)	Entrada	Material	Producto	Rendimiento* %
7	1	SM <sub>C3</sub>		trazas
19	2	SM <sub>C3</sub> #30		65
20	3	SM <sub>C3</sub> #40		69
8	4	SM <sub>C3</sub> @0		trazas
21	5	SM <sub>C3</sub> @30		52
22	6	SM <sub>C3</sub> @40		59

\* Obtenido a partir de 0,5 mmol de 1,2-fenilendiamina, 0,25 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, masa de catalizador que proporcione una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona, a 90 °C y 1 hora de reacción.

Como puede observarse en la tabla anterior, todos los catalizadores presentaron buenos rendimientos de reacción, mayores al 50 %. Los materiales preparados mediante impregnación del soporte con soluciones del heteropoliácido para obtener contenidos de TPA de 30 y 40 %, exhibieron mejor actividad catalítica que aquellos sintetizados mediante inclusión de la fase activa durante la preparación de la matriz silícea.  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  presentaron rendimientos de 65 y 69 % respectivamente (Tabla 17, entradas 2 y 3), mientras que  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$  dieron valores de rendimiento de 52 y 59 %, respectivamente (Tabla 17, entradas 5 y 6).

La buena performance catalítica de los materiales preparados en el presente trabajo, tiene correlación con sus características ácidas: la acidez de los sitios presentes y el número total de los mismos. A partir de los resultados obtenidos mediante estudios de titulación potenciométrica con n-butilamina, se observó que todos los catalizadores presentaron sitios ácidos muy fuertes (Capítulo IV, Apartado 1, sección 1.9). Los catalizadores  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  exhibieron valores de  $E_i$  iguales a 582 y 676 mV, respectivamente, mientras que  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$  dieron valores algo menores, 512 y 570 mV, respectivamente. Los catalizadores del tipo  $SM_{C3}\#TPA$  presentaron un elevado número de sitios ácidos, en relación a aquellos obtenidos mediante inclusión del TPA durante la síntesis de la matriz silícea. Los materiales  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  presentaron valores iguales a 90 y 169 mEq n-butilamina/g, respectivamente, mientras que  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$  alcanzaron valores de 68 y 81 mEq n-butilamina/g respectivamente. De esta manera se puede explicar que los valores más bajos de rendimiento en los catalizadores del tipo  $SM_{C3}@TPA$ , son debido a que los mismos presentan un menor número de sitios ácidos disponibles. Cabe destacar que un aumento de la cantidad de fase activa incorporada al soporte hasta 40%, no conduce a mejoras significativas en el rendimiento de la reacción. Esto último puede deberse a que si bien los catalizadores  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$ , presentan características ácidas similares de acuerdo a lo descrito hasta el momento, también cuentan con pequeños cristales de TPA, según lo observado mediante DRX. Estos cristales tienen una baja superficie específica y el número de protones expuestos y accesibles a los reactivos resulta menor al que se obtendría si la dispersión del TPA sobre la superficie del soporte fuese completa. Por otra parte, como resultado de la forma en la que fueron preparados los

catalizadores  $\text{SM}_{\text{C}_3}\text{@}30$  y  $\text{SM}_{\text{C}_3}\text{@}40$ , parte de los protones asociados al anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  quedan dentro de la estructura conformada por las partículas de sílice y resultan ser inaccesibles a los reactivos, lo cual se ve reflejado en una menor acidez y rendimiento de reacción, tal como fue descrito anteriormente (Capítulo IV, Apartado 1, sección 1.9).

### 2.3 Reuso del catalizador $\text{SM}_{\text{C}_3}\text{\#}30$

Se evaluó el reuso de los catalizadores preparados durante el desarrollo del presente trabajo, eligiéndose realizar los correspondientes tests sobre el material que presentó el mejor desempeño catalítico, el  $\text{SM}_{\text{C}_3}\text{\#}30$ , realizando cuatro reacciones consecutivas, las cuales se detallan en el Capítulo III, Apartado 2, sección 2.8.

En la Tabla 18, se exhiben los resultados de rendimiento de reacción obtenidos luego de cada reuso del catalizador estudiado. En todos los casos se obtuvieron muy buenos rendimientos hacia la formación de la benzodiazepina correspondiente. El primer y segundo reuso (Tabla 18, entradas 2 y 3), mostraron rendimientos iguales a un 63 %, cuyo valor es cercano al alcanzado cuando se empleó el catalizador fresco, el cual fue del 65 % (Tabla 18, entrada 1). Luego de utilizar el mismo catalizador tres veces consecutivas, la disminución del rendimiento respecto del catalizador fresco fue sólo del 3 % (Tabla 18, entrada 4), por lo que no existió una pérdida apreciable de la actividad catalítica. Estos resultados muestran que la actividad del catalizador se mantiene prácticamente constante luego de su recuperación y durante al menos tres ciclos de reuso.

Tabla 18. Reuso del catalizador SM<sub>C3</sub>#30

Experiencia (Capítulo III, sección 2.8)	Entrada	Ciclo	Rendimiento* %
19	1	Uso	65
23	2	1er reuso	63
24	3	2do reuso	63
25	4	3er reuso	62

\* Obtenido a partir de una relación molar 2/1 entre amina:diona, catalizador en un 1 % mmol de TPA respecto a la diona, condiciones libres de solvente, a 90 °C durante 1 hora de reacción.

La disminución del rendimiento de reacción puede ser atribuida a que alguno de los sustratos de partida o el producto de reacción fue adsorbido sobre la superficie del catalizador durante el proceso de síntesis. Por este motivo, se realizó un espectro FT-IR al catalizador SM<sub>C3</sub>#30 luego del primer ciclo de recuperación-reuso. En la Figura 41 se exhiben los espectros correspondientes al catalizador fresco y usado. En este último se observó la aparición de nuevas señales a 1534, 952 y 752 cm<sup>-1</sup>, las cuales se señalan con líneas de puntos y pueden asignarse a los modos vibracionales de la molécula de 1,2-fenilendiamina de acuerdo a la base de datos del NIST [32]: la primera banda correspondiente a enlaces C-N, mientras que las otras dos a vibraciones C-H aromáticas fuera del plano. De esta manera, confirmamos la parcial retención de uno de los reactivos de reacción en la superficie del catalizador, provocando una leve disminución del rendimiento hacia la formación de la 1,5-benzodiazepina.

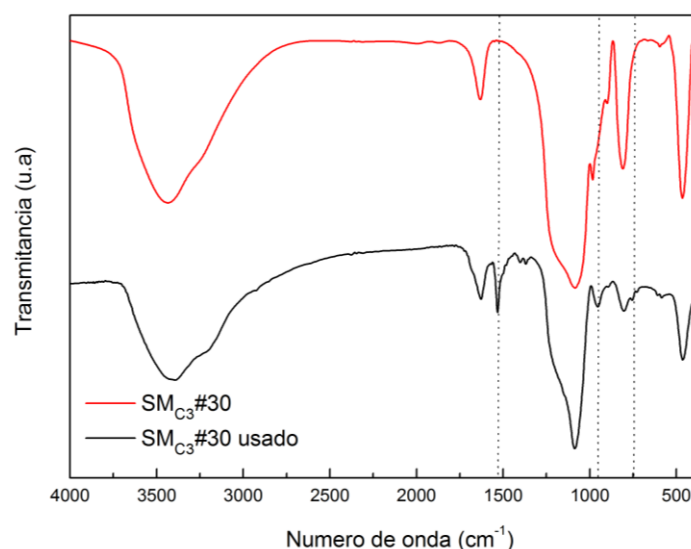


Figura 41. Espectros FT-IR obtenidos para el catalizador fresco SM<sub>C3</sub>#30 y el catalizador SM<sub>C3</sub>#30 usado

## 2.4 Síntesis de 1,5-benzodiazepinas sustituidas

Con el objetivo de evaluar la performance del catalizador con mejor desempeño catalítico (SM<sub>C3</sub>#30) en la obtención de diversas 1,5-benzodiazepinas, se realizaron experiencias a partir de 1,2-fenilendiaminas sustituidas y diferentes 1,3-difenil-1,3-propanodionas. Los ensayos se llevaron a cabo utilizando una relación molar amina:diona de 2:1, 24 mg del catalizador SM<sub>C3</sub>#30, proporcionando una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona, condiciones libres de solvente, agitación a 90 °C durante 1 hora (Capítulo III, Apartado 2, sección 2.9). Los rendimientos de reacción obtenidos se muestran en la Tabla 19, entradas 1 a 9. En todos los casos, no se observaron productos de reacciones competitivas ni productos de descomposición mediante cromatografía en capa delgada. Posteriormente, los productos se aislaron y purificaron por cromatografía en columna.



Tabla 19. Síntesis 3H-1,5-benzodiazepinas sustituidas catalizadas por SM<sub>C3</sub>#30

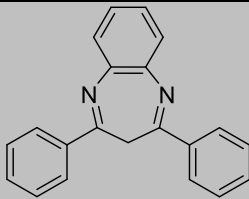
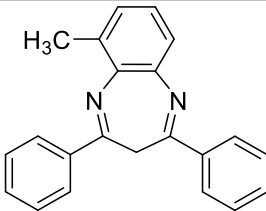
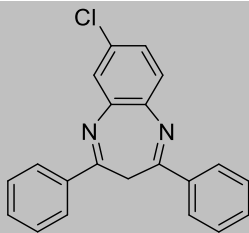
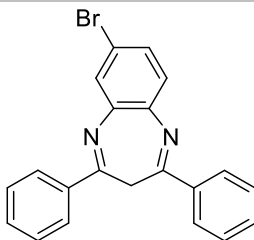
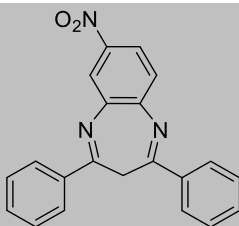
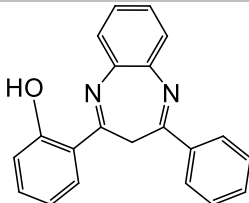
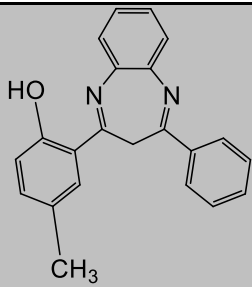
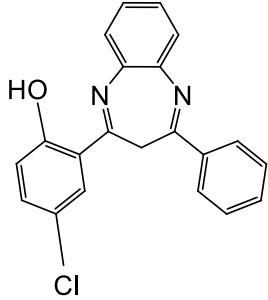
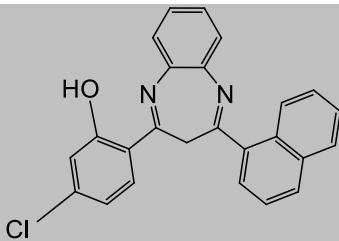
Experiencia (Cap. III, sección 2.9)	Entrada	Producto	Rendimiento (%)*
19	1		65
26	2		75
27	3		68
28	4		67
29	5		-
30	6		75

Tabla 19 continuación. Síntesis 3H-1,5-benzodiazepinas sustituidas catalizadas por SM<sub>C3</sub>#30

31	7		63
32	8		68
33	9		70

\* Obtenido a partir de 0,5 mmol de amina, 0,25 mmol de diona, 2,4 mg del catalizador SM<sub>C3</sub>#30, proporcionando una relación de 1 % mmol de TPA respecto a la diona, a 90 °C y 1 hora de reacción.

A partir de los resultados obtenidos de rendimiento de reacción para la síntesis de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepinas (Tabla 19, entradas 1 a 5), vemos cómo influye la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en las 1,2-fenilendiaminas utilizadas. El grupo metilo cede electrones al anillo aromático de la amina (por efecto inductivo e hiperconjugación), lo cual aumenta la nucleofilicidad de los grupos amino. Este efecto se ve reflejado en un incremento del 10 % del rendimiento de reacción respecto a la benzodiazepina sin sustituir (Tabla 19, entradas 1 y 2). La presencia de halógenos como Cl y Br en el anillo aromático de la amina, reducen la densidad electrónica del mismo, dando como resultado rendimientos comparables a la benzodiazepina sin sustituir (Tabla 19, entradas 3 y 4). La 4-nitro-1,2-fenilendiamina no reacciona en las condiciones empleadas,

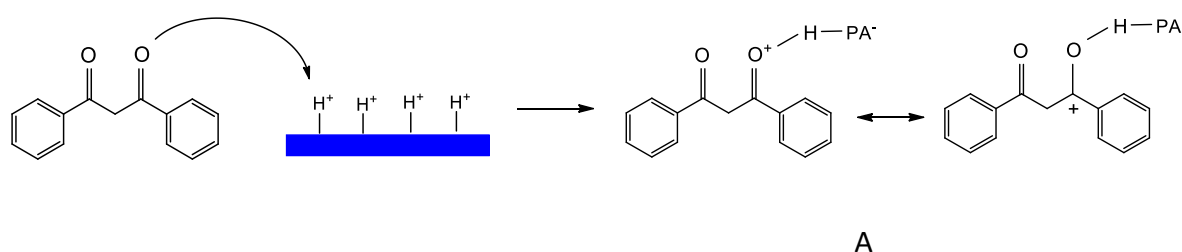
debido a que el grupo nitro es un fuerte atractor de electrones (por efecto inductivo, hiperconjugación y de resonancia) y provoca un descenso de la nucleofilicidad de ambos grupos amino presentes en el reactivo (Tabla 19, entrada 5).

Cuando se utilizan diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos, la naturaleza electrónica de sus sustituyentes también se pone de manifiesto en los rendimientos de reacción para la obtención de las 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepinas correspondientes. La presencia de sustituyentes con carácter donador de electrones como los grupos OH y metilo, producen rendimientos de reacción comparables e incluso mayores respecto a la benzodiazepina sin sustituir (Tabla 19, entrada 6 y 7). La combinación de grupos donores y atractores de electrones como OH y Cl, dan como resultado valores de rendimiento similares a la benzodiazepina sin sustituir (Tabla 19, entrada 8 y 9).

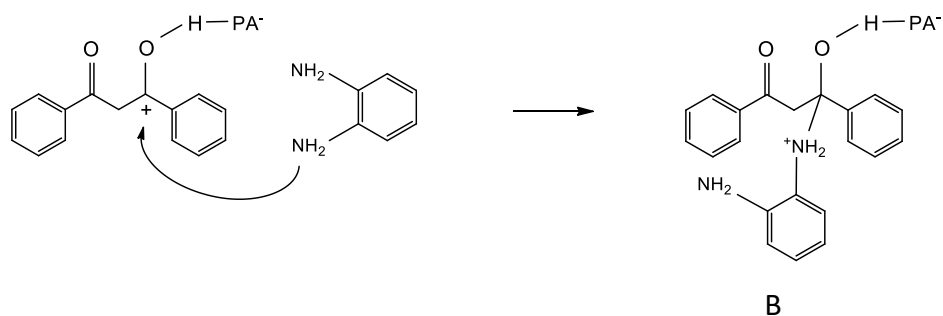
## 2.5 Mecanismo de reacción propuesto

A continuación, se sugiere un posible mecanismo de reacción para la reacción estudiada en este trabajo, empleando 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona como sustratos de partida y teniendo en cuenta que los catalizadores sintetizados se tratan de sólidos con sitios ácidos de Brønsted.

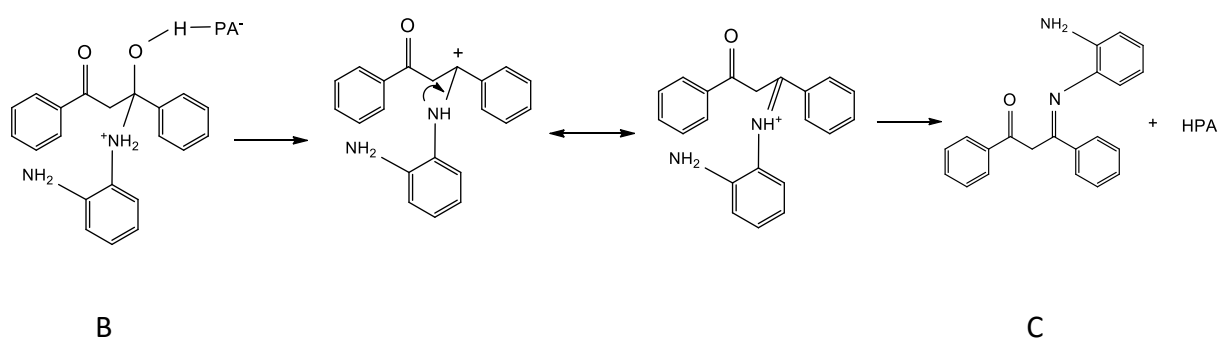
(1) En primer lugar ocurre la activación de uno de los grupos carbonilos de la 1,3-difenil-1,3-propanodiona con el ácido tungstofosfórico para dar el intermediario A.



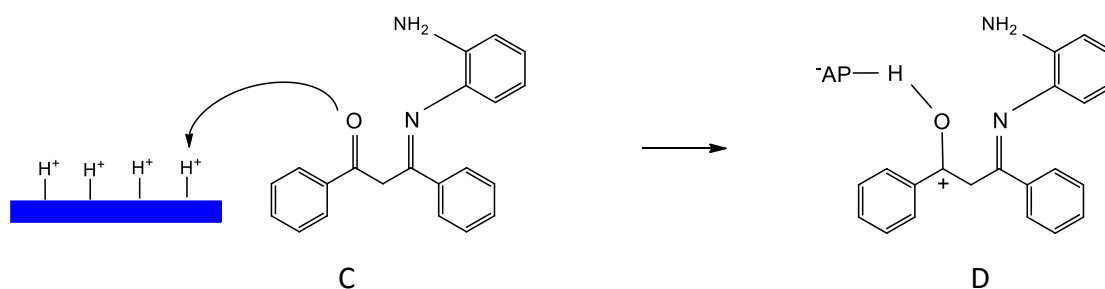
(2) Luego se produce el ataque nucleofílico de un grupo amino de la 1,2-fenilendiamina al carbono carbonílico de la diona (A) para dar el intermediario B.



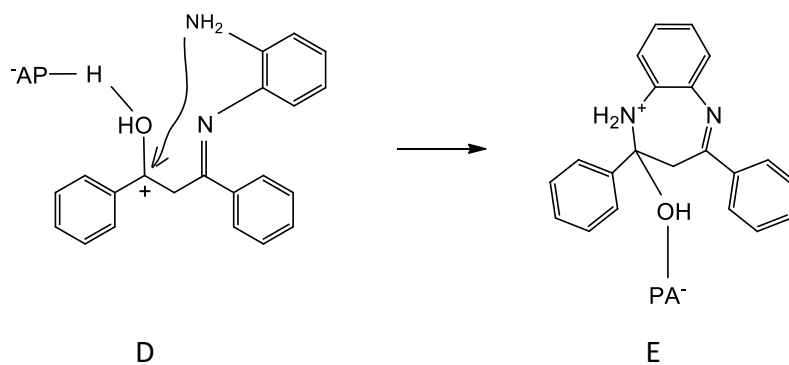
(3) Se pierde una molécula de agua y un protón del grupo imino del intermedio B, se regenera el HPA y se produce una imina (C).



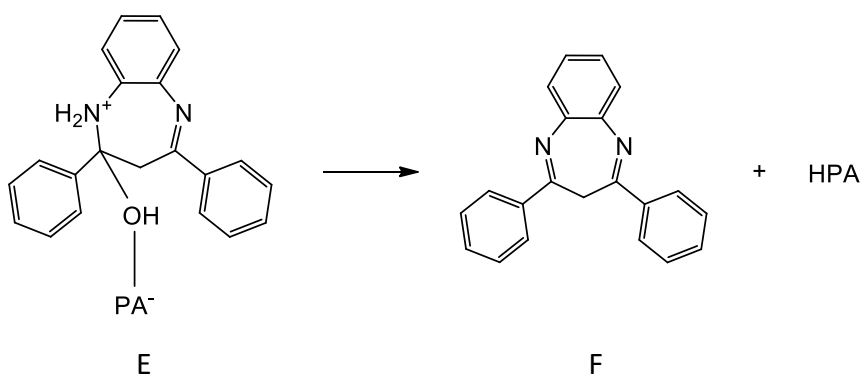
(4) El otro grupo carbonilo presente en la 1,3-difenil-1,3-propanodiona es activado por el heteropoliácido para generar el intermedio D.



(5) Se produce el ataque nucleofílico intramolecular del grupo amino de la 1,2-fenilendiamina, al carbonilo activado, dando lugar a la formación del intermedio heterocíclico E.



(6) Por último se produce la pérdida de una segunda molécula de agua y un protón del intermediario E, análogamente a lo presentado en el paso (3), para dar la regeneración del HPA y la formación de la benzodiazepina F.



**Referencias bibliográficas del capítulo.**

- [1] IUPAC Commission on Colloid and Surface Chemistry Including Catalysis, "Reporting Physisorption Data for Gas/Solid Systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity", *Pure and Applied Chemistry*, vol. 54, pp. 2201-2218, 1982.
- [2] M. Impéror-Clerc, P. Davidson, A. Davidson, "Existence of a microporous corona around the mesoporous of silica-based SBA-15 materials templated by triblock copolymers", *Journal of American Chemical Society*, vol. 122, pp. 11925-11933, 2000.
- [3] N. Phonthammachai, T. Chairassameewong, E. Gulari, A.M. Jamieson, S. Wongkasemjit, "Structural and rheological aspect of mesoporous nanocrystalline  $\text{TiO}_2$  synthesized via sol-gel process", *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 66, pp. 261-271, 2003.
- [4] A. Kurhade, A. K. Dalai, "Physiochemical characterization and support interaction of alumina-supported heteropolyacid catalyst for biodiesel production", *Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering*, vol. 13, no. 6, pp. 2249-2262, 2018.
- [5] P. Hoo, A. Z. Abdullah, "Direct synthesis of mesoporous 12-tungstophosphoric acid SBA-15 catalyst for selective esterification of glycerol and lauric acid to monolaurate", *Chemical Engineering Journal*, vol. 250, pp. 274-287, 2014.
- [6] Y. Shang, D. Zhang, L. Guo, "CuCl-intermediated Construction of Short-Range-Ordered  $\text{Cu}_2\text{O}$  Mesoporous Spheres with Excellent Adsorption Performance", *Journal of Materials Chemistry*, vol. 22, pp. 856-861, 2012, Supplementary Information.
- [7] I. Holclajtner-Antunović, D. Bajuk-Bogdanović, A. Popa, V. Sasca, B. Nedić Vasiljević, A. Rakić, S. Uskoković-Marković, "Preparation, characterization and catalytic activity of mesoporous  $\text{Ag}_2\text{HPW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SBA-15}$  and  $\text{Ag}_2\text{HPW}_{12}\text{O}_{40}/\text{TiO}_2$  composites", *Materials Chemistry and Physics*, vol. 160, pp. 359-368, 2015.
- [8] P. Vazquez, L. Pizzio, C. Cáceres, M. Blanco, H. Thomas, E. Alesso, L. Finkielstein, B. Lantaño, G. Moltrasio, J. Aguirre, "Silica-supported heteropolyacids as catalysts in alcohol

dehydration reactions”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 161, no. 1-2, pp. 223–232, 2000.

[9] W. Kuang, A. Rives, M. Fournier, R. Hubaut, “Structure and reactivity of silica-supported 12-tungstophosphoric acid”, *Applied Catalysis A: General*, vol. 250, no. 2, pp. 221–229, 2003.

[10] E. A. Hefian, M. Nasef, A. Yahaya, “Preparation and Characterization of Chitosan/Agar Blended Films: Part 1. Chemical Structure and Morphology”, *E-Journal of Chemistry*, vol. 9, pp. 1431-1439, 2012.

[11] J.E. Castanheiro, I.M. Fonseca, A.M. Ramos, J. Vital, “Tungstophosphoric acid immobilised in SBA-15 as an efficient heterogeneous acid catalyst for the conversion of terpenes and free fatty acids”, *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 249, pp. 16-24, 2017.

[12] J.A. Rengifo-Herrera, M.N. Blanco, J. Wist, P. Florian, L.R. Pizzio, “TiO<sub>2</sub> modified with polyoxotungstates should induce visible-light absorption and high photocatalytic activity through the formation of surface complexes”, *Applied Catalysis B: Environmental*, vol. 189, pp. 99–109, 2016.

[13] T.S. Rivera, A. Sosa, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio, “Tungstophosphoric acid/zirconia composites prepared by the sol-gel method: An efficient and recyclable green catalyst for the one-pot synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes”, *Applied Catalysis A: General*, vol. 443-444, pp. 207-213, 2012.

[14] D. G. Barton, M. Shtein, R. D. Wilson, S. L. Soled, E. Iglesia, “Structure and Electronic Properties of Solid Acids Based on Tungsten Oxide Nanostructures”, *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 103, pp. 630-640, 1999.

[15] M.N. Gorsd, M.N. Blanco, L.R. Pizzio, “Polystyrene/silica microspheres with core/shell structure as support of tungstophosphoric acid”, *Materials Chemistry and Physics*, vol. 171, pp. 281-289, 2016.

- [16] P. A. Jalil, M. Faiz, N. Tabet, N. M. Hamdan, Z. Hussain, "A study of the stability of tungstophosphoric acid,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ , using synchrotron XPS, XANES, hexane cracking, XRD, and IR spectroscopy", *Journal of Catalysis*, vol. 217, no. 2, pp. 292–297, 2003.
- [17] P. A. Jalil, N. Tabet, M. Faiz, N. M. Hamdan, Z. Hussain, "Surface investigation on thermal stability of tungstophosphoric acid supported on MCM-41 using synchrotron radiation", *Applied Catalysis A: General*, vol. 257, pp. 1–6, 2004.
- [18] A. D. Newman, A. F. Lee, K. Wilson, N. A. Young, "On the active site in  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$  catalysts for fine chemical synthesis", *Catalysis Letters*, vol. 102, no. 1–2, pp. 45–50, 2005.
- [19] A. Kurhade, J. Zhu, Y. Hu, A. K. Dalai, "Surface investigation of tungstophosphoric acid supported on ordered mesoporous aluminosilicates for biodiesel synthesis", *ACS Omega*, vol. 3, pp. 14064–14075, 2018.
- [20] V. Brahmkhatri, A. Patel, "Biodiesel production by esterification of free fatty acids over 12- tungstophosphoric acid anchored to MCM-41", *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 50, pp. 6620–6628, 2011.
- [21] F. Lefebvre, " $^{31}\text{P}$  MAS NMR study of  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  supported on silica: Formation of  $(\equiv\text{SiOH}_2^+)(\text{H}_2\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^-)$ ", *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, pp. 756–757, 1992.
- [22] R. Massart, R. Contant, J. Fruchart, J. Ciabrini, M. Fournier, " $^{31}\text{P}$ -NMR studies on molybdic and tungstic heteropolyanions. Correlation between structure and chemical shift", *Inorganic Chemistry*, vol. 16, pp. 2916–2921, 1977.
- [23] J. A. Rengifo-herrera, M. N. Blanco, M. M. F. De Cortalezzi, L. R. Pizzio, "Visible-light-absorbing Evonik P-25 nanoparticles modified with tungstophosphoric acid and their photocatalytic activity on different wavelengths", *Materials Research Bulletin*, vol. 83, pp. 360–368, 2016.
- [24] N. Legagneux, J. Basset, A. Goguet, C. Hardacre, "Characterization of silica-supported dodecatungstic heteropolyacids as a function of their dehydroxylation temperature", *Dalton*



Transactions, pp. 2235–2240, 2009.

[25] M. De Oliveira, U.P. Rodrigues-Filho, J. Schneider, “Thermal transformations and proton species in 12-phosphotungstic acid hexahydrate studied by  $^1\text{H}$  and  $^{31}\text{P}$  solid-state nuclear magnetic resonance”, *Journal of Physical Chemistry*, vol. 118, pp. 11573–11583, 2014.

[26] T.M. Alam, H. Fan, “Investigation of Templated Mesoporous Silicate Thin Films Using High Speed, Solid-State  $^1\text{H}$  MAS and Double Quantum NMR Spectroscopy”, *Macromolecular Chemistry and Physics*, vol. 204, pp. 2023–2030, 2003.

[27] J.W. Wiench, J. Trébosc, V.S.-Y. Lin, M. Pruski, S. Huh, “Solid-State NMR Study of MCM-41-type Mesoporous Silica Nanoparticles”, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, pp. 3057–3068, 2005.

[28] A. Thomas, C. Dablenmont, J-M Basse, F. Lefebvre, “Comparison of  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  and  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$  heteropolyacids supported on silica by  $^1\text{H}$  MAS NMR”, *Comptes Rendus Chimie*, vol. 8, pp. 1969-1974, 2005.

[29] U. B. MiočR. Ž. DimitrijevićM. DavidovićZ. P. NedićM. M. Mitrović, Ph. Colomban, Thermally induced phase transformations of 12-tungstophosphoric acid 29-hydrate: synthesis and characterization of  $\text{PW}_8\text{O}_{26}$ -type bronzes, *J. Mater. S.* 29 (1994) 3705-3718.

[30] O. Sneh, S. M. George, “Thermal stability of hydroxyl groups on a well-defined silica surface”, *Journal of Physical Chemistry*, vol. 99, pp. 4639-4647, 1995.

[31] K. M. Reddy, N. Lingaiah, P.S. Sai Prasad, I. Suryanarayana, “Acidity constants of supported salts of heteropolyacids using a methodology related to the potentiometric mass titration technique”, *Journal of Solution Chemistry*, vol. 35, pp. 407-423, 2006.

[32] National Institute of Standards and Technology. (2018) Libro del Web de Química del NIST, <http://webbook.nist.gov/>

## Capítulo V

### Conclusiones y perspectivas futuras

El presente trabajo fue llevado a cabo con el fin de obtener catalizadores sólidos ácidos, fáciles de ser recuperados del medio de reacción, capaces de ser aplicados en la síntesis de 1,5-benzodiazepinas, las cuales se tratan de compuestos con reconocida actividad biológica. Para ello se empleó un heteropoliácido con estructura tipo Keggin (ácido tungstofosfórico, TPA) soportado en una matriz silíceas, con elevada superficie específica y estructura bimodal de poros (micro y mesoporos), lo cual favorecerá la difusión de los reactivos durante el proceso catalizado. Los soportes y catalizadores preparados se caracterizaron mediante diferentes técnicas fisicoquímicas con el fin de conocer sus propiedades texturales, estructurales y ácidas. La evaluación de la performance catalítica de los materiales obtenidos, se realizó mediante procedimientos de bajo impacto ambiental, priorizando reacciones en condiciones libres de solvente.

En primer lugar, se buscó un soporte con propiedades texturales adecuadas para ser utilizado en la inmovilización del TPA. En este sentido, se prepararon materiales a base de sílice mediante el método sol-gel, empleando TEOS como precursor y Pluronic 123 como formador de poros, y se estudió la influencia del agregado de cantidades de solución de agar, velocidad de calcinación y envejecimiento sobre las propiedades texturales del material resultante. El agregado de 40 ml de solución de agar (SM-40) condujo a un aumento del 14 % del área específica correspondiente al soporte preparado en ausencia de dicho reactivo (SM-0) y no se observó que influyera sobre el área asignable a la presencia de microporos, la cual corresponde a un 20 % del área total. El empleo de cantidades mayores de agar no mostró mejoras en dichos parámetros. Sin embargo, cuando SM-0 y SM-40 se calcinaron con una rampa de velocidad menor, se obtuvieron los soportes denominados  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ , con un área de microporos correspondientes al 48 y 64 % de su respectiva superficie específica. Una calcinación lenta permitió conservar la estructura de los poros, evitando que la misma colapse ya que el diámetro promedio de poros para ambas muestras fue de 4,7 nm. El empleo de Pluronic 123 y agar como formadores de poros, junto con una baja velocidad de calcinación, resultaron ser adecuados para la obtención de sílice micro-mesoporosa. En última instancia se prepararon soportes análogos a  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ , pero dejando envejecer la mezcla de reacción en condiciones estáticas. Los nuevos materiales exhibieron un aumento del 4 y 8 % de su área específica respecto a los no

envejecidos. Cuando el soporte fue preparado en ausencia de agar ( $SME_{C3}$ ), se obtuvo un material donde apenas el 15 % de su área específica le correspondía a microporos, es decir, presentó mayoritariamente mesoporos. Sin embargo, cuando el soporte se sintetizó con agar ( $SME-A_{C3}$ ), se obtuvo un material cuya  $S_{MICRO}$  se correspondía con el 55 % de su área específica. Este efecto puede explicarse considerando que cierta fracción de las cadenas de poli(óxido de etileno) (PEO) del Pluronic 123, se encuentra estrechamente incrustada dentro de las paredes de la sílice, formando una corona alrededor del núcleo hidrófobo constituido por las cadenas de poli(óxido de propileno) (PPO) de la plantilla. Cuando la mezcla de reacción no se deja envejecer y es calcinada (tal como se prepararon  $SM_{C3}$  y  $SM-A_{C3}$ ), se obtiene un material micro-mesoporoso. Por otro lado, durante el proceso de envejecimiento de la mezcla de reacción el Pluronic se reacomoda y las cadenas de PEO se desprenden de la sílice que forma la pared de los mesoporos (tal como se preparó el soporte  $SME_{C3}$ ). De esta manera el material calcinado presentó un elevado grado de mesoporosidad y una baja proporción de microporos. La presencia de agar en la corona alrededor del núcleo hidrófobo del P123, le aportó microporosidad al material calcinado, tal como sucede para  $SME-A_{C3}$ .

En búsqueda de un soporte con elevada superficie específica y estructura bimodal de poros, se eligió inmovilizar el ácido tungstofosfórico sobre  $SM_{C3}$ ,  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ . Dicho procedimiento se realizó mediante la impregnación del soporte ( $\#TPA$ ) y la inclusión del heteropoliácido ( $@TPA$ ) durante la síntesis de la matriz sílicea. En todos los casos se prepararon catalizadores conteniendo un 30 y 40 % (p/p) de TPA en el material final. La técnica de espectrofotometría de absorción atómica nos permitió determinar que en todos los catalizadores sintetizados, el TPA fue incorporado satisfactoriamente al soporte mediante las dos vías propuestas para la síntesis de los materiales.

Todos los materiales presentaron valores de área específica elevados, mayores a 300 m<sup>2</sup>/g. Los catalizadores resultantes de los soportes  $SM-A_{C3}$  y  $SME-A_{C3}$ , sufrieron obstrucción de sus poros tras la incorporación del heteropoliácido mediante las dos vías propuestas, dando como resultado una muy baja microporosidad. Por otro lado, los  $SM_{C3}\#TPA$  y  $SM_{C3}@TPA$  mostraron valores de  $S_{MICRO}$  que van del 40 al 60 % de su  $S_{BET}$ . Debido al elevado grado de micro y mesoporosidad, así como también de su elevada

superficie específica, estos materiales fueron considerados prometedores para uso como catalizadores heterogéneos. Por este motivo, han sido seleccionados para ser utilizados como catalizadores y continuar con su exhaustiva caracterización previamente a la realización de los ensayos de actividad catalítica.

Los espectros FT-IR de los materiales dieron cuenta de la exitosa incorporación del TPA mediante las dos vías de síntesis propuestas y la conservación de la estructura tipo Keggin del mismo. Las bandas del anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  se mostraron superpuestas con las de la sílice y de mayor intensidad con el incremento de la cantidad de heteropoliácido incorporado en el soporte. Además, no se observaron las señales correspondientes a los formadores de poros, de modo que fueron removidos completamente durante el proceso de calcinación. La ausencia de las bandas características de la fase lacunar  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$ , nos permitió inferir que la estructura tipo Keggin del heteropoliácido se mantuvo luego de los procesos de inmovilización y calcinación. En el mismo sentido, la espectroscopia Raman permitió comprobar que el ácido tungstofosfórico se incorporó exitosamente al soporte por impregnación e inclusión, tampoco se observaron señales asignables a la descomposición del anión y el corrimiento de las señales dio cuenta de la fuerte interacción entre el soporte y la fase activa.

Mediante DRX se vio que los catalizadores  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}\#40$  presentaron picos de baja intensidad asignables al hidrato  $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 6H_2O$ , de este modo podemos inferir que el TPA se halla mayoritariamente como aniones  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  dispersos e interaccionando con los grupos superficiales de la matriz silícea, los cuales coexisten con pequeños cristales del hidrato  $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 6H_2O$ . Por su parte,  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$  no exhibieron estas señales, de modo que el ácido tungstofosfórico se encontró bien disperso en el soporte o presente como especies no cristalinas. Además, la técnica de EDX acoplada a TEM, nos permitió corroborar la distribución homogénea del heteropoliácido en la matriz silícea.

La técnica de resonancia magnética nuclear de  $^{29}Si$ ,  $^{31}P$  y  $^1H$  aportó valiosa información acerca de la interacción entre el soporte de sílice y el ácido tungstofosfórico incorporado al mismo mediante las dos rutas de síntesis (impregnación e inclusión). Los espectros de  $^{29}Si$ -RMN para los materiales  $SM_{C3}$ ,  $SM_{C3}\#30$  y  $SM_{C3}@30$  mostraron perfiles similares de las señales de resonancia  $Q^n$  correspondientes a la estructura química

inherente al soporte de sílice, infiriendo la fuerte interacción soporte-fase activa en los últimos dos casos. En el mismo sentido, la técnica de  $^1\text{H}$ -RMN dio cuenta de la interacción de los protones del anión Keggin del TPA con los grupos silanoles de la sílice. Mediante  $^{31}\text{P}$ -RMN se observó que los catalizadores preparados mediante impregnación de la fase activa, presentan los aniones  $[\text{H}_{3-x}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{x-}$  interaccionando en forma electrostática con los grupos silanoles ( $\equiv\text{Si-OH}_2^+$ ) de la sílice. Por su parte, los catalizadores  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{@}30$  y  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{@}40$  exhibieron la formación de enlaces Si-O-W como resultado del tratamiento térmico a 500 °C. En concordancia a otras técnicas de caracterización, no se observaron las señales correspondientes a la fase lacunar ni aniones diméricos, dando cuenta de la conservación de la estructura primaria tipo Keggin del ácido tungstofosfórico en los materiales preparados mediante ambas rutas sintéticas.

La composición superficial, el estado de oxidación del heteroátomo de la fase activa y las posibles interacciones entre el heteropoliácido y el soporte, fueron estudiados mediante XPS. En todos los casos, la región del W 4f sugirió que este elemento se encontraba como W (VI) y algunos de los átomos de wolframio de la unidad Keggin perturbados por la proximidad a los grupos silanoles superficiales de la sílice. La relación de intensidad de ambas contribuciones, sugirió que en las muestras  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{\#}30$  y  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{\#}40$ , los enlaces terminales W=O del anión Keggin se encontraban interaccionando con la superficie de la sílice en una proporción de 3:1, mientras que  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{@}30$  y  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{@}40$  exhibieron una mayor proporción de especies de  $\text{W}^{6+}$  perturbadas por su entorno.

La estabilidad térmica de los materiales  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{\#}TPA$  y  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{@}TPA$  fue estudiada mediante TGA y DSC. A partir de los resultados obtenidos, vimos que los catalizadores resultaron térmicamente estables hasta los 500 °C, lo que permite llevar a cabo las reacciones propuestas en este trabajo sin que ocurra la descomposición de los mismos.

La acidez de los catalizadores  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{\#}TPA$  y  $\text{SM}_{\text{C}3}\text{@}TPA$  fue evaluada mediante titulación potenciométrica con n-butilamina. Mediante dicha técnica vimos que la fuerza ácida de los materiales y el número de sitios ácidos preparados mediante impregnación del soporte, resultó ser mayor que para aquellos preparados mediante inclusión de la fase activa durante la síntesis de la matriz silíceas. Cabe destacar que todos los catalizadores exhibieron sitios ácidos muy fuertes y el número de los mismos se vio incrementado con la

cantidad de heteropoliácido incorporado al soporte, sin importar el método de inmovilización.

La evaluación de la performance catalítica de los materiales preparados en el presente trabajo, se realizó en la síntesis de 1,5-benzodiazepinas. Se llevaron a cabo procedimientos de síntesis de impacto ambiental reducido, priorizando el empleo de una baja temperatura de reacción y ensayos en ausencia de solvente.

En primer lugar, tomando como modelo la reacción entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona, se obtuvieron las condiciones experimentales óptimas. Para ello se llevaron a cabo reacciones empleando ácido tungstofosfórico másico como catalizador. Se optimizó la temperatura de reacción, la relación molar entre los sustratos, la cantidad de catalizador empleado y el tiempo de reacción. A partir de los resultados obtenidos, las siguientes experiencias fueron llevadas a cabo utilizando una relación molar 2:1 entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona, una cantidad de catalizador conteniendo un 1 % mmol de TPA respecto a la diona y agitación a 90 °C durante 1 hora.

A continuación, se estudió la performance catalítica de los catalizadores estudiados en este trabajo ( $SM_{C3}\#30$ ,  $SM_{C3}\#40$ ,  $SM_{C3}@30$  y  $SM_{C3}@40$ ) sobre la reacción entre 1,2-fenilendiamina y 1,3-difenil-1,3-propanodiona. Se encontró que los mismos mostraron un muy buen desempeño como catalizadores sólidos ácidos para la síntesis de la 1,5-benzodiazepina correspondiente. Los rendimientos de reacción obtenidos, se encontraban estrechamente relacionados con la acidez de los materiales. En este sentido, las muestras preparadas por impregnación del soporte con 30 y 40 % del heteropoliácido, presentaron mejores rendimientos en comparación con el resto de los materiales. En particular, el catalizador  $SM_{C3}\#30$  pudo recuperarse en forma limpia y simple, lo cual no sucedió cuando el ácido tungstofosfórico se utilizó en forma másica. El reuso del catalizador  $SM_{C3}\#30$  se realizó sin pérdida apreciable de la actividad catalítica luego de tres ciclos de reuso consecutivos.

Finalmente, se propuso un mecanismo de reacción para la reacción en estudio y se sintetizaron 1,5-benzodiazepinas a partir de 1,2-fenilendaminas sustituidas y diferentes 1,3-difenil-1,3-propanodionas, empleando el catalizador  $SM_{C3}\#30$ , bajo las condiciones óptimas de reacción encontradas.

Por otro lado, se lograron preparar esferas de sílice de tamaño milimétrico, con el fin de ser utilizadas como soportes para la preparación de catalizadores en reacciones heterogéneas del tipo fluido-sólido. La síntesis de pellets esféricos se llevó a cabo mediante un procedimiento simple y eco-amigable conocido como goteo en aceite, en el cual se usaron como reactivos el material de sílice sin calcinar, agar y hexametafosfato de sodio. Los materiales obtenidos exhibieron propiedades mecánicas y texturales apropiadas para ser empleados en los procesos mencionados anteriormente.

En resumen, en el presente trabajo se obtuvieron catalizadores a partir de la inmovilización de ácido tungstofosfórico sobre sílice con estructura bimodal de poros, mediante dos rutas sintéticas: impregnación e inclusión. Todos los materiales exhibieron notables ventajas como son una elevada área específica y acidez, facilidad de manejo y de separación de la mezcla de reacción, y su posibilidad de reuso, para ser utilizados como catalizadores sólidos ácidos. Por otra parte, resultaron ser catalizadores activos para la síntesis de 1,5-benzodiazepinas, compuestos con destacada y reconocida actividad farmacológica debido a su empleo como ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos y miorrelajantes. La simplicidad operativa de las reacciones en ausencia de solvente conlleva a un procedimiento amigable con el medioambiente, siendo una alternativa limpia para la industria de la química fina orientada a la síntesis de principios activos de fármacos.



# **CAPÍTULO VI**

## **APÉNDICE**

**Apéndice 1.** Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77 K

La adsorción sobre la superficie de un sólido es el enriquecimiento de uno o más componentes de un fluido (gas o líquido) en la región de la interfase gas-sólido. La capacidad de adsorción en dicha interfase dependerá de la temperatura, la presión parcial del gas y la cantidad de muestra empleada. Este fenómeno se produce debido a las fuerzas de interacción entre el sólido y las moléculas del gas. En la fisisorción predominan interacciones débiles y de largo alcance tales como dipolo-dipolo y de Van der Waals, mientras que en la quimisorción aquellas fuertes y de largo alcance, ya sea enlaces covalentes y de transferencia de carga. El primer caso se trata de una poderosa técnica de caracterización textural de sólidos porosos ya que existe una fuerte dependencia de las propiedades físicas del adsorbible y no de la naturaleza del sólido. Para tal fin, es necesario el empleo de gases inertes o de baja interacción, cuya adsorción pueda ser detectada a bajas temperaturas. Si bien los adsorbatos empleados son principalmente nitrógeno, argón y otros gases inertes e hidrocarburos, el primero es el más usado por varias razones: es abundante (está presente en el aire en más del 70%), es de bajo costo, tiene baja interacción con la mayoría de los sólidos, por lo tanto no presenta adsorción específica (versatilidad), tiene un tamaño lo suficientemente pequeño (0,35 nm) como para entrar en la mayoría de los poros, forma una monocapa bien definida en la mayoría de los sólidos y el experimento se puede realizar desde bajas presiones hasta la presión atmosférica donde el nitrógeno, a la temperatura de trabajo (77 K), condensa.

Una isoterma de adsorción-desorción resulta del estudio de la cantidad de gas adsorbido en moles por gramo de adsorbente en función de la presión relativa  $P/P_0$  en el intervalo  $0 < P/P_0 < 1$ , donde  $P$  es la presión de vapor de equilibrio del adsorbato y  $P_0$  es la presión de vapor del adsorbato líquido puro, a una temperatura dada. En una experiencia típica, un sólido poroso es expuesto en un recipiente cerrado a un gas (en nuestro caso nitrógeno) a una dada presión, este comienza a adsorberse sobre la muestra, el peso de la misma aumenta (se determina en una balanza) y la presión disminuye. En un momento la presión se estabiliza en un valor  $P$  y el peso del sólido alcanza su valor máximo. A partir de la

caída de presión y los volúmenes de la muestra, usando la ley del gas ideal, se puede determinar la cantidad de gas adsorbido.

Mediante esta técnica podemos estimar características texturales de una muestra porosa tales como: superficie específica conociendo el tamaño de las moléculas y la cantidad que ocupan una monocapa, la distribución de tamaño de poros a partir del mecanismo de llenado de poros en función de la presión relativa y el volumen de poros mediante la cantidad de moléculas que entran al material. Se han desarrollado numerosos métodos de análisis de los valores representados en las isothermas de adsorción con el objetivo de estimar estas propiedades. El método BET fue desarrollado por Brunauer, Emmet y Teller inspirados en el hecho de determinar la superficie específica de un sólido mediante la adsorción de gases [1]. Durante este fenómeno el potencial adsorptivo es suave y no existen “sitios” de adsorción bien determinados, como en el modelo de Langmuir, y además la monocapa no se alcanza en forma pareja. Es decir puede haber adsorción en multicapas en algunas regiones antes de completar una monocapa. En este contexto, las suposiciones de su teoría fueron: en equilibrio termodinámico, la superficie puede ser considerada como una colección de parches, cada uno de ellos cubierto con 0, 1, 2,..., m monocapas de moléculas, la energía de adsorción es E para la primera capa y E' para cualquier otra capa (todos los sitios tienen la misma energía superficial), no existen interacciones laterales adsorbato-adsorbato y las fuerzas de condensación son las fuerzas impulsoras en la adsorción. Según la siguiente ecuación se representa la isoterma BET en su forma linealizada:

$$\frac{P}{P(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \left[ \frac{C - 1}{V_m C} \right] \frac{P}{P_0}$$

donde V es el volumen de gas adsorbido en CNTP, a una presión parcial P del adsorbato, P<sub>0</sub> es la presión de saturación del N<sub>2</sub> a 77 K, V<sub>m</sub> es el volumen de gas requerido para formar una monocapa y C es una constante relacionada con la energía de adsorción. Una vez conocido el volumen de gas adsorbido en la monocapa (V<sub>m</sub>), se obtiene el área específica en m<sup>2</sup>/g (S<sub>BET</sub>) de la muestra a partir de la ecuación:

$$S_{\text{BET}} = V_m N_{\text{AV}} A / M$$

donde  $N_{\text{AV}}$  es el número de Avogadro,  $M$  es el volumen molar del gas y  $A$  es el área ocupada por cada molécula de  $\text{N}_2$  adsorbida.

Brunauer, Deming, Deming y Teller (BDDT) propusieron en 1940 la clasificación de las isothermas de adsorción en seis tipos, las cuales se exhiben en la Figura 1 [2]:

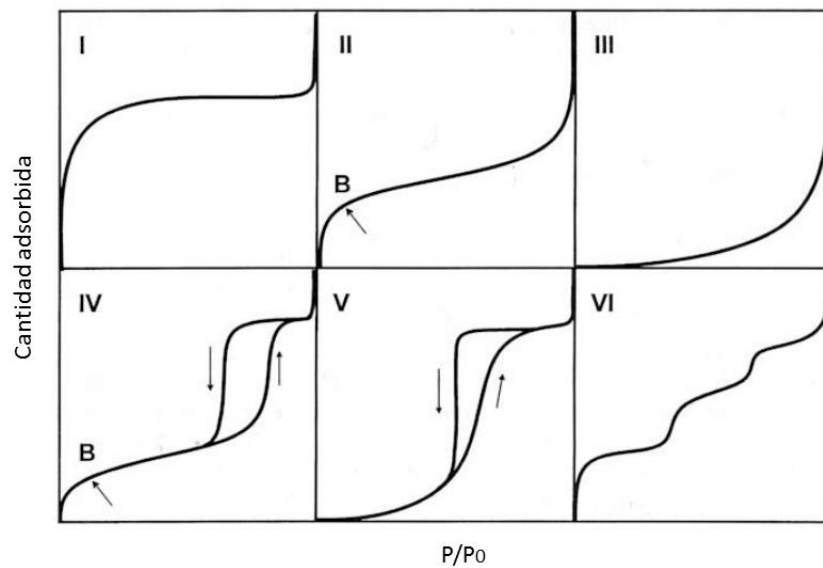


Figura 1. Tipos de isothermas de adsorción

La isoterma tipo I es característica de sólidos microporosos y como puede verse en la Figura 1, es cóncava respecto al eje de presión relativa, a baja presión aumenta rápidamente y luego alcanza un plateau de saturación.

La isoterma tipo II es típica de materiales poco porosos, con meso y macroporos. Respecto a su forma, a bajas presiones es cóncava respecto al eje de la presión relativa, luego, aumenta linealmente y finalmente se vuelve convexa. Cuando el punto (B) donde comienza la sección “lineal” de la isoterma es pronunciado, este indica la completa formación de la monocapa y el inicio de la formación de las multicapas. La ordenada del

punto B nos da una estimación de la cantidad de adsorbato requerido para cubrir por unidad de masa la superficie del sólido.

La isoterma tipo III es convexa respecto al eje de presión relativa en todo el rango analizado, lo cual es característico de interacciones débiles adsorbato-adsorbente. No presenta el punto donde comienza la sección cuasilineal. Los sólidos no porosos o macroporosos exhiben este tipo de isothermas.

Por su parte la isoterma tipo IV, presenta un comportamiento similar a la Tipo II a bajas presiones. Exhibe ciclo de histéresis por lo que el proceso de llenado de los mesoporos está gobernado por condensación capilar y las propiedades percolativas del sólido. Resulta característica de sólidos mesoporosos.

De manera similar a lo descrito para la isoterma tipo III, la tipo V es convexa hacia el eje  $P/P_0$ , se obtiene cuando las interacciones entre el adsorbato y el adsorbente son débiles. La principal diferencia se debe a que el tramo final no es asintótico y la presencia del ciclo de histéresis, asociado con el mecanismo de llenado y vaciado de los poros.

Finalmente, la isoterma tipo VI es en forma escalonada lo cual se asocia con el proceso de adsorción por capas sobre una superficie uniforme. La altura del escalón representa la capacidad de la monocapa para cada capa adsorbida.

Los ciclos de histéresis se asocian generalmente con la condensación capilar en la estructura porosa del sólido en estudio y sus propiedades percolativas. A continuación se presenta la clasificación según IUPAC (Figura 2) [3]:

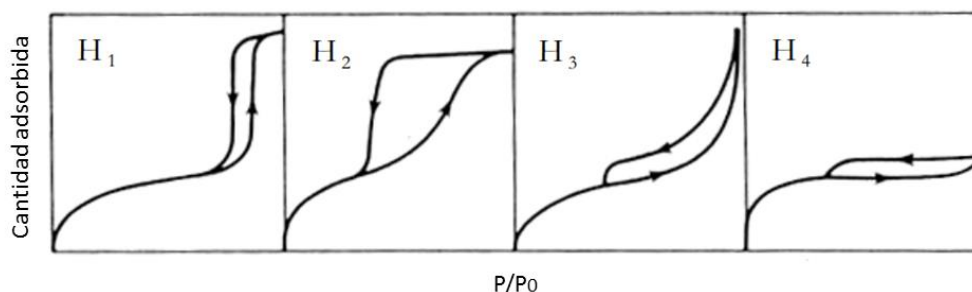


Figura 2. Ciclos de histéresis

La histéresis tipo H1 presenta la rama de adsorción y desorción casi verticales y aproximadamente paralelas. Resulta característica de materiales porosos con una distribución muy estrecha de tamaño de poro, como por ejemplo, aglomerados o empaquetamientos compactos de esferas uniformes y ordenadas, o bien en materiales que poseen poros de geometría cilíndrica con un tamaño de poro uniforme.

El ciclo tipo H2 cuenta con una curva de desorción más vertical que la de adsorción. En general está presente en materiales que tienen poros tipo “cuello de botella”, con tamaño y forma de poros no uniformes o en los cuales ocurre la percolación debido a los efectos de interconexión en la red de poros.

Como puede verse en la Figura 2, la histéresis tipo H3 no presenta una plataforma de adsorción máxima en condiciones de presión relativa alta cercana a la presión de saturación. Es típica de materiales porosos que no presentan una distribución uniforme de tamaño de poros, que consisten en aglomerados de partículas laminares y/o cuentan con poros en forma de rendijas.

En forma similar a lo expuesto para el ciclo anterior, el tipo H4 no presenta una adsorción límite a valores de  $P/P_0$  cercanos a los de saturación, es característico de materiales porosos que tienen poros estrechos en forma de rendijas y su distribución de tamaño de poros es uniforme.

### **Apéndice 2.** Espectrofotometría de Absorción Atómica

La espectrometría atómica es un método instrumental que se basa en la absorción, emisión y fluorescencia de radiación electromagnética por partículas atómicas. Se obtiene información útil desde el punto de vista analítico cuando se opera en las regiones ultravioleta, visible y rayos X. Los espectros atómicos están constituidos por picos estrechos (teóricamente líneas) y bien definidos, originados por transiciones entre distintos niveles de energía electrónica. Dentro de este método instrumental se emplean normalmente dos tipos de espectrometría: emisión atómica en la cual la muestra es atomizada en la llama y actúa como fuente de radiación, y absorción atómica donde la muestra se atomiza en la

llama, pero existe una radiación externa que produce la excitación de los electrones al estado excitado.

Para la obtención de los espectros es necesario transformar la muestra en átomos en estado vapor (atomización) y medir la radiación electromagnética absorbida o emitida por dichos átomos. La técnica de atomización más usada es la de absorción atómica con llama. Este método presenta una gran especificidad, amplio campo de aplicación en la química analítica, excelente sensibilidad a pequeñas concentraciones del orden de las partes por millón, rapidez en la determinación y gran selectividad.

Los electrones de los átomos en el atomizador pueden ser promovidos a orbitales más altos por un instante mediante la absorción de luz de una determinada longitud de onda. Esta cantidad de energía corresponde a una transición de electrones en un elemento particular y es característica del mismo. Como la cantidad de energía que se pone en la llama es conocida y la cantidad que llega al detector se puede medir, a partir de la ley de Lambert-Beer, es posible calcular cuántas de estas transiciones tienen lugar, y así obtener una señal que es proporcional a la concentración del elemento que se mide. Finalmente el valor de concentración es generalmente determinado de una curva de calibración, previo haber calibrado el equipo con los estándares de concentración conocida del elemento que se quiere determinar [4].

### **Apéndice 3:** Microscopía electrónica de barrido (SEM) y análisis dispersivo de energías (EDS)

El microscopio electrónico de barrido nos permite estudiar las características texturales, morfológicas y estructurales de muestras sólidas en un rango de tamaño que va de 10  $\mu\text{m}$  a 1 nm. En la Figura 3 se esquematiza la configuración básica que presentan estos instrumentos.

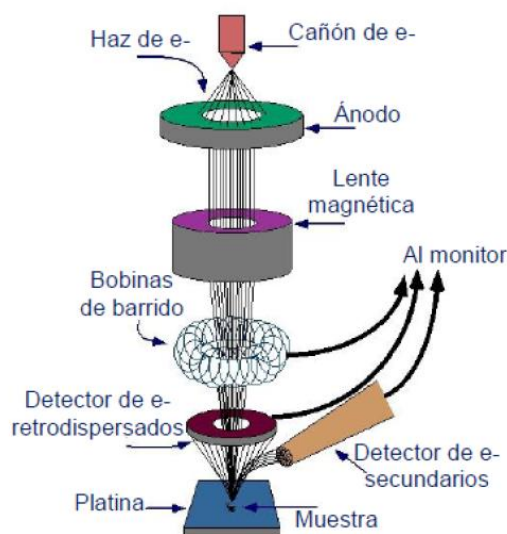


Figura 3. Configuración básica de un microscopio electrónico de barrido

En primer lugar, un cañón de electrones (en general se trata de un filamento de tungsteno en forma de U) es calentado por una corriente eléctrica para producir un haz estable de electrones, con tamaño de spot y dispersión de energía pequeñas, mediante un proceso llamado emisión termoiónica. El haz de electrones generado se acelera a través de un potencial de hasta 30 kV entre la fuente de emisión de electrones y el ánodo. Al mismo tiempo que esto ocurre, el cilindro de Wehnelt, el cual se encuentra polarizado negativamente respecto al cátodo, obliga al haz a converger en una sección eficaz mínima de  $\sim 10^{-5} \mu\text{m}$  de diámetro. Las lentes electromagnéticas controlan el haz de electrones mediante campos magnéticos y sus trayectorias se ajustan con la corriente aplicada. De este modo el diámetro de haz varía. Las lentes condensadoras tienen asociada una apertura a través de la cual hacen converger y coliman el haz de electrones después de pasar por el ánodo. Las lentes objetivo focalizan el haz en el punto de análisis. Ambas desmagnifican la sección eficaz para obtener una sonda final de electrones cuyo diámetro puede variarse entre 10 y 500 nm.

Cuando el haz de electrones incide sobre la muestra, interactúa con ella y se producen diversos efectos. Los electrones secundarios se producen cuando un electrón del haz pasa muy cerca del núcleo de un átomo de la muestra, proporcionando la suficiente



energía a uno o varios de los electrones internos para saltar fuera de la muestra. Estos electrones son de muy baja energía (por debajo de 5 eV), por lo que deben encontrarse muy cerca de la superficie para poder escapar. Precisamente por eso proporcionan una valiosa información topográfica de la muestra, y son los utilizados principalmente en microscopía de barrido. Los electrones retrodispersados se producen cuando un electrón del haz choca frontalmente con el núcleo de un átomo de la muestra, siendo repelido hacia fuera de la muestra. La intensidad de dicho efecto varía proporcionalmente con el número atómico de la muestra. Por esta razón se utilizan para obtener un mapa con información sobre la composición superficial de la muestra. Cuando un electrón secundario es expulsado del átomo, otro electrón más externo puede saltar hacia el interior para llenar este hueco. El exceso de energía provocado por este desplazamiento puede ser corregido emitiendo un nuevo electrón de la capa más externa. Estos son los llamados electrones Auger, y son utilizados para obtener información sobre la composición de pequeñísimas partes de la superficie de la muestra. En el proceso descrito anteriormente, el exceso de energía también puede ser balanceada mediante la emisión de rayos X. Estos son característicos de cada elemento de la muestra, por lo que se utilizan para obtener información sobre la composición de la muestra. A diferencia de los electrones Auger de baja energía, los rayos X proporcionan información analítica de un volumen considerable de la muestra.

Finalmente, los electrones secundarios que salen de la muestra son detectados en general mediante un centellador fotomultiplicador, cuyo componente principal es un material centellador que emite luz al ser alcanzado por electrones de alta energía, los fotones alcanzan la ventana de un fotomultiplicador y producen una cascada de electrones en el mismo, los cuales producirán una señal eléctrica en el sistema de video que posibilitará la formación de la imagen [5]. La adquisición de una imagen requiere el balance de varios parámetros: foco, astigmatismo, contraste, brillo, voltaje de aceleración, spot size y la distancia de trabajo. Además, debe tenerse en cuenta que una muestra no conductora presentará un desbalance de carga y no se podrán tomar buenas imágenes. Para solucionar este problema es aconsejable realizar un fino recubrimiento metálico que no altere la

topografía de la muestra (en general se utiliza oro) o trabajar con bajos voltajes de aceleración.

Cuando el haz primario de electrones causa la eyección de un electrón de una capa interna de la muestra, un electrón de una capa externa llena esta vacancia y se emiten rayos X cuya energía está relacionada con la diferencia de energía de los orbitales atómicos involucrados (los orbitales más comunes donde ocurre la vacancia son K, L y M). La espectroscopia de energía dispersiva (EDS, EDX o EDAX) es una técnica cuali y semicuantitativa de microanálisis de estos rayos X generados, que da información de composición química para elementos con  $Z > 3$  [6]. Los rayos X llegan al detector (en general de estado sólido de Si dopado con Li), se procesa la señal y se representa la intensidad vs. energía. La posición de las señales aportará información acerca de los elementos presentes y la intensidad la cantidad de cada uno de ellos. Un espectro de EDS contará con las señales correspondientes a los rayos X característicos y la radiación Bremsstrahlung (radiación de frenado). En forma complementaria, el mapping de una muestra nos permite obtener imágenes de su distribución elemental. Los mapas de elementos se producen recogiendo rayos X de una determinada energía producidos en cada punto durante un tiempo, mientras el haz barre la muestra.

### **Apéndice 4:** Microscopía electrónica de transmisión (TEM) y análisis dispersivo de energías (EDS)

La microscopia electrónica de transmisión nos permite caracterizar muestras sólidas orgánicas e inorgánicas a nivel nanométrico, mediante la obtención de imágenes y mapas analíticos. Un equipo de TEM consta de un sistema de iluminación, una lente objetivo y un sistema de imagen, tal como puede apreciarse en el esquema de la Figura 4 [7]. El primero consta de un cañón electrónico y lentes condensadoras, y su rol es tomar los electrones desde la fuente de emisión (en general se trata de un filamento de tungsteno) y transferirlos al espécimen. El sistema de iluminación opera de dos modos principales: haz paralelo (obtengo imágenes TEM convencionales) o haz convergente (obtengo imágenes STEM). Para

conseguir un flujo ininterrumpido de electrones, el TEM debe operar a bajas presiones, con lo cual cuenta con un sistema de vacío que alcanza de  $10^{-4}$  a  $10^{-8}$  Pa. Las lentes del TEM permiten realizar la convergencia de los haces y el control del ángulo de la misma. Como las lentes poseen aberraciones físicas y geométricas (esférica, cromática y astigmatismo), se produce una distorsión de la imagen y conducen a una pérdida en resolución. En general las aberraciones se controlan insertando aperturas limitantes que seleccionan los electrones más cercanos al eje óptico (los menos afectados por las aberraciones) y controlando la corriente del haz que incide sobre la muestra. La lente de objetivo focaliza el haz sobre la muestra y finalmente las lentes de proyección se encargan de expandir el haz reflejado hacia la pantalla de fósforo u otro dispositivo de visualización tales como una película o una retina CCD combinada con una pantalla de fósforo. Los aumentos del TEM vienen dados por la razón de las distancias entre la muestra y el plano imagen del objetivo. El sistema de imágenes del TEM puede operar en modo difracción para el caso de muestras cristalinas o modo imagen. En el primer caso estaremos en condiciones de relacionar la cristalografía con las imágenes pudiendo determinar si el espécimen es cristalino o amorfo, sus parámetros de red y simetría en el caso que sea cristalino, tamaño de grano y distribución, fases presentes.

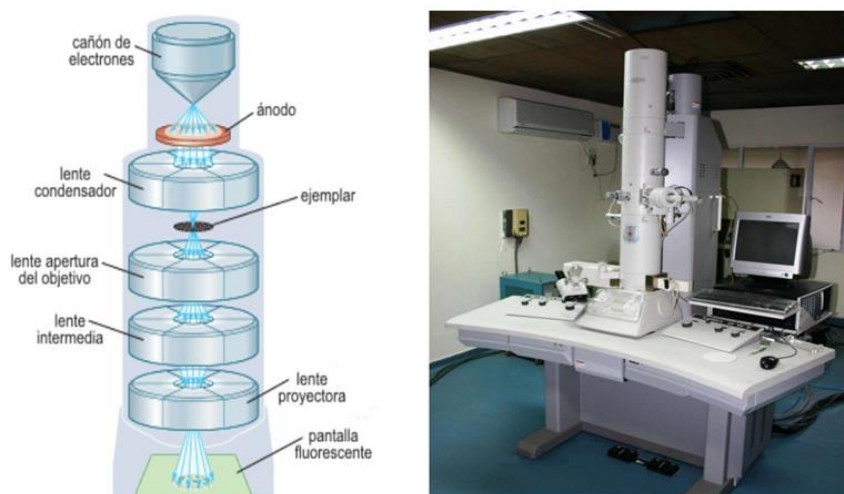


Figura 4. Componentes principales de un microscopio electrónico de transmisión

Esta técnica se destaca por su versatilidad ya que puede acoplarse a técnicas de dispersión de energías de rayos-X (EDX) y de pérdida de energía de electrones (EELS), las cuales permiten hacer análisis composicionales localizados sobre la imagen de la muestra, bien en un solo punto nanométrico o un mapa completo. Mediante el sistema EELS se puede extraer información adicional como espesor de la muestra, fases, energías de enlace y propiedades ópticas. Adicionalmente, la técnica de tomografía electrónica permite obtener reconstrucciones tridimensionales del volumen de la muestra y generar imágenes y videos de gran impacto visual.

### **Apéndice 5:** Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

La radiación infrarroja ocurre en la región del espectro electromagnético comprendida entre el visible y las microondas, es decir, entre  $12800$  y  $10\text{ cm}^{-1}$ . La misma se puede separar en tres zonas: IR cercano comprendido entre  $12800$  y  $4000\text{ cm}^{-1}$ , IR medio entre  $4000$  y  $400\text{ cm}^{-1}$  e IR lejano entre  $400$  y  $10\text{ cm}^{-1}$ . El IR medio es la zona más utilizada desde el punto de vista práctico.

Un espectro IR se obtiene al hacer incidir radiación en una muestra y determinar qué fracción de esta radiación ha sido absorbida. Se presenta como un gráfico de intensidad de radiación (en unidades arbitrarias) versus frecuencia (en  $\text{cm}^{-1}$ ). Para absorber radiación infrarroja, una molécula debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar, como consecuencia de su movimiento vibratorio-rotatorio, pues el movimiento de traslación no altera el momento dipolar de la molécula. Si la frecuencia de la radiación iguala a la frecuencia de una vibración natural de la molécula, ocurre una transferencia neta de energía que conduce a un cambio en la amplitud de la vibración molecular, en tal caso ocurrirá el fenómeno de absorción. En otras palabras, el espectro infrarrojo se origina debido a transiciones entre los niveles de energía rotacionales y vibracionales con la correspondiente absorción o emisión de energía a frecuencias discretas, lo cual se corresponde con ciertos modos normales de vibración de las moléculas o grupos funcionales [8]. Los modos vibracionales pueden ser de tensión (también llamados estiramiento) o flexión (también

llamados deformación). El primer grupo corresponde a aquellos donde ocurren variaciones en las distancias entre los átomos a lo largo de las uniones químicas que los conectan, a su vez estas pueden ser simétricas si las variaciones de longitud de las uniones ocurren en la misma dirección, o asimétricas, si ocurren en direcciones opuestas. El segundo grupo involucra aquellos que dan lugar a la curvatura periódica de la molécula, es decir, que modifican los ángulos de unión, son de más baja energía que las de estiramiento debido a que las fuerzas involucradas son menores y las hay de varios tipos: balanceo, torsión, aleteo.

El principal uso de la técnica es la determinación de grupos funcionales contenidos en un compuesto. Como cada grupo funcional absorbe a una frecuencia característica en el infrarrojo, a partir de un espectro es posible identificarlos por comparación de sus frecuencias de absorción con las frecuencias de grupos de espectros de compuestos conocidos. Además, en el caso de compuestos soportados, estos exhibirán desplazamientos de las frecuencias y aparición de nuevas bandas por variaciones del momento dipolar en vibraciones que antes no exhibían.

Actualmente, casi todos los instrumentos utilizados en espectroscopia infrarroja están equipados con un sistema de análisis que utiliza transformadas de Fourier de haz sencillo, lo cual ha mejorado la calidad de los espectros y ha minimizado el tiempo requerido para la obtención de datos. En general, se utilizan detectores de integración, los cuales informan una media de todas las frecuencias que llegan al detector en una única lectura de intensidad.

Entre las ventajas que presenta la Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier podemos destacar que las radiaciones penetran el sólido másico, permite determinar la naturaleza de especies químicas superficiales, permite distinguir según tipo, concentración y fuerza de los enlaces químicos y trabajar in situ (alta temperatura y baja presión). Algunas de las limitaciones son que los óxidos usualmente empleados como soportes absorben señales debajo de  $1000\text{ cm}^{-1}$  interfiriendo con las señales superficiales y que la radiación no puede penetrar a través del agua, ya que esta absorbe la radiación.

**Apéndice 6.** Espectroscopia Raman

Cuando se hace incidir luz sobre una muestra, los fotones colisionan con las moléculas que la forman: si la colisión es elástica, los fotones desviados tendrán la misma energía que los fotones incidentes, pero si la colisión es inelástica, los fotones desviados podrán tener una energía mayor o menor que la de los fotones incidentes. De esta manera, la radiación dispersada puede clasificarse como Rayleigh cuando  $E_i = E_f$ , Raman absorbida si  $E_i > E_f$  y Raman emitida si  $E_i < E_f$ .

Para que una muestra pueda ser estudiada mediante espectroscopia Raman sus moléculas deben experimentar un cambio neto en su polarizabilidad como consecuencia del movimiento vibro-rotacional [9]. La radiación dispersada inelásticamente, como consecuencia de la interacción de la luz monocromática con el material, experimenta ligeros cambios de frecuencia característicos de la muestra analizada e independiente de la frecuencia de luz incidente. La espectroscopia Raman analiza los niveles de energía vibracionales, los cuales son característicos de los átomos de enlace, su conformación y su entorno. Estos niveles tienen frecuencias de resonancias características, las cuales son función de la masa de las moléculas y la fuerza de sus enlaces. Debido a que la información vibracional es muy específica para los enlaces químicos de las moléculas, el espectro obtenido proporciona una huella dactilar de la molécula pudiendo ser identificada. Además, como ventajas podemos mencionar que se trata de una técnica no destructiva y puede utilizarse para muestras orgánicas e inorgánicas en estado líquido o sólido.

En cuanto a su procedimiento experimental, en general, la muestra se ilumina con un rayo láser, la luz del punto iluminado se recoge con una lente y se envía a través de un monocromador. Las longitudes de onda cercanas a la línea láser, debidas a la dispersión elástica de Rayleigh, son filtradas, mientras que el resto de la luz recogida se dispersa en un detector.

## **Apéndice 7.** Difracción de Rayos X

Los primeros usos de la Cristalografía se remontan a miles de años atrás cuando se trataba de una ciencia descriptiva encargada de registrar la forma de los cristales. El primer estudio escrito acerca de la simetría de los cristales es “El copo de nieve de seis ángulos” (Strena seu de Nive Sexangula) desarrollado por Johannes Kepler en 1611. Actualmente la Cristalografía es la ciencia que estudia la estructura de los materiales a nivel atómico o molecular y su importancia radica en el hecho que las propiedades de los materiales dependen de la composición química del sólido, las uniones químicas entre los átomos presentes y el ordenamiento que presenten los mismos.

Si bien el desarrollo de la Cristalografía fue a partir de estudios de difracción de rayos X, hoy en día también abarca las técnicas de difracción de neutrones y electrones, se aplica a todo tipo de material y en muchas áreas. Debido a que las longitudes de onda de los Rayos X son del orden de las distancias interatómicas ( $0,5 \text{ \AA}$  a  $2,5 \text{ \AA}$ ), nos permiten estudiar la estructura cristalina de los sólidos.

Cuando un haz de rayos X monocromático con una longitud de onda  $\lambda$  incide sobre los planos de una red en un cristal a un ángulo  $\theta$ , la difracción ocurre sólo cuando la distancia ( $d$ ) atravesada por los rayos reflejados desde los sucesivos planos difiere en un número entero ( $n$ ) de longitudes de onda (interferencia constructiva). Esta es la Ley de Bragg y se expresa como:  $n\lambda = 2d\sin(\theta)$ . El fenómeno descrito se esquematiza en la Figura 5.

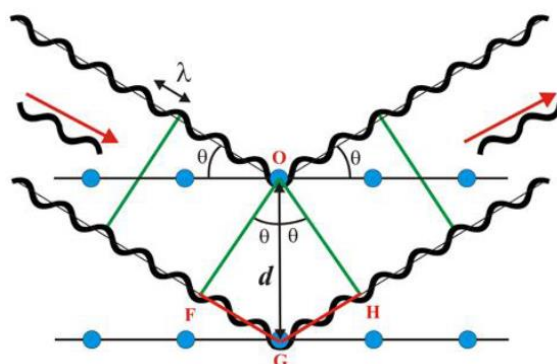


Figura 5. Fenómeno de difracción de rayos x. Ley de Bragg

En este contexto, actualmente un material cristalino se define como todo aquel que difracta los rayos X al ser bombardeado con estos, de modo que se incluye en esta nueva definición a los cuasicristales cuya forma estructural es ordenada pero no periódica. En el caso que la muestra sea un material amorfo, este presenta un arreglo no periódico de largo alcance. Por su parte, un monocristal, estará haciendo referencia a un arreglo periódico de largo alcance de celdas unitarias perfectamente apiladas. Un polvo se trata de un policristal, es decir, presenta un arreglo periódico de celdas unitarias de tamaño finito orientadas al azar [10]. Para el último caso, las aplicaciones típicas de esta técnica se centran en el análisis cualitativo (identificación de fases), análisis cuantitativo, tamaño de cristalito y microdeformaciones, y refinamiento de la estructura mediante el método de Rietveld.

Un equipo de Difracción de Rayos X cuenta con un tubo generador de dicha radiación, en general presenta ánodo de Cu, de modo que es conveniente contar con un monocromador secundario (colocado a la salida de la muestra) que elimine la radiación  $K_{\beta}$  proveniente de la fuente y reduzca el background. Los monocromadores primarios suelen ser de Ge, se colocan antes de la muestra, seleccionan la radiación  $K_{\alpha 1}$  pero son más costosos. Los equipos convencionales utilizan detectores proporcionales los cuales miden en forma puntual tomando los datos en un único ángulo  $2\theta$  por vez, de modo que la obtención de un difractograma completo con buena estadística lleva varias horas. En la última década se empezaron a ofrecer difractómetros con detectores lineales rápidos, los cuales miden la intensidad simultáneamente para varios  $2\theta$  y cuentan la intensidad detectada durante el barrido. Un difractograma representará la intensidad obtenida en función de  $2\theta$ . Cuando el barrido se efectúa en forma continua, el detector y la muestra se mueven a una velocidad de barrido constante, se registra la intensidad difractada y el valor medio del intervalo en  $2\theta$ , el contador de cuentas del detector se reinicia a cero y el procedimiento de repite. En cambio, cuando el modo de barrido es en pasos, el goniómetro se mueve un paso en  $2\theta$ , se detiene y se mide la radiación difractada. El paso angular suele ser  $1/5$  o  $1/10$  del ancho a mitad de altura del pico más intenso; en general  $0,02^\circ$  es el que se utiliza. El tiempo de paso para luego identificar fases de alta concentración puede ser 1 o 2 segundos/paso, utilizando un detector convencional; pero si se quisiera realizar un refinamiento por el método de



Rietveld, este debe aumentar a por lo menos 40 segundos/paso. La adquisición de un buen difractograma es fundamental para el posterior tratamiento de datos. Para ello se requiere obtener una buena estadística ya que el error en una intensidad  $I$  es  $I^{1/2}$ , y realizar un barrido hasta altos ángulos ( $5^\circ$  a  $90^\circ$ ) debido a que el error en las distancias interplanares se minimiza allí.

Durante la determinación para una muestra policristalina, una familia de planos (definida por los índices de Miller  $hkl$ ), difracta la radiación incidente en un ángulo de Bragg  $\theta$ , habrá cristales que difractarán en este ángulo hacia cualquier dirección del espacio formando un cono. El método de polvos se basa en intersectar dichos conos difractados barriendo el ángulo  $2\theta$  formado por el haz incidente y el difractado (en general para los equipos nuevos). La geometría Bragg-Brentano mejora la resolución porque optimiza la convergencia del haz en el detector (focaliza el haz difractado) al realizar un barrido simétrico. Existen fuentes de error experimental provenientes de este tipo de geometría, que afectan a la posición de los picos: error del cero del goniómetro (debe alinearse y chequearse con un estándar de  $\text{LaB}_6$ ), divergencia axial (se reduce empleando placas colimadores en el haz incidente y difractado) y error del portamuestra plano (se minimiza utilizando una rendija de recepción pequeña). Por otra parte, la preparación de la muestra es fundamental previo a realizar la medida. En el caso que la muestra sea un polvo, este debe ser homogéneo, de modo que suele molerse con precaución y usarse tamices adecuados. El tamaño ideal que debe conseguirse es entre 5 y 10  $\mu\text{m}$  para no generar picos anchos o cambios de fase o desaparezcan señales. La muestra debe colocarse en un portamuestra evitando la orientación preferencial de los cristales que la forman, es decir, teniendo la mayor cantidad de los mismos orientados al azar. Por este motivo existen distintos tipos de portamuestras: de carga trasera, lateral o spray drying e incluso capilares que se colocan en un cabezal rotatorio. La sobrecarga o subcarga del polvo en el soporte, producirá corrimiento de picos a  $2\theta$  mayores y menores, respectivamente. La transparencia de la muestra en estudio está vinculada con su coeficiente de absorción lineal y es otro factor que afectará a la posición de los picos. La geometría de haz paralelo permite corregir este efecto.

El tamaño de cristalito o tamaño del dominio cristalino coherente, es uno de los efectos más importantes que podemos observar en un difractograma. La ecuación de Scherrer permite calcular de una manera simple, el promedio de este parámetro ( $D$ ) a partir del ancho integrado  $\beta$  de un pico en posición  $2\theta$ , la longitud de onda  $\lambda$  utilizada en la determinación y una constante  $K$  que vale 1 si trabajo con  $\beta$  o 0,9 si tomo el ancho a mitad de altura del pico principal:

$$\beta = K\lambda/D\cos(\theta)$$

Cada determinación que realice tendrá asociada intrínsecamente parámetros de resolución instrumental que dependerán del equipo utilizado, de modo que debo restar esta contribución a partir de la medida de un estándar de  $\text{LaB}_6$ . Además, todo material suele presentar microdeformaciones, las cuales afectan el ancho de picos posicionados a  $2\theta$  altos en un difractograma. Por este motivo, si se considera un pico a  $2\theta$  bajo (entre  $20^\circ$  y  $30^\circ$ ) y se tiene un tamaño de cristal pequeño, es posible aplicar la ecuación de Scherrer para tener el tamaño de cristalito promedio sin errores considerables.

### **Apéndice 8.** Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X

Las superficies de los sólidos juegan un papel sobresaliente en fenómenos tales como la catálisis, corrosión, pasivado, desgaste, adhesión, fricción, recubrimientos, reacciones de la superficie de sólidos con todo tipo de gases, líquidos u otros sólidos. Es por esto la importancia de poder caracterizarlas. La Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS) es la técnica más ampliamente utilizada para la caracterización de superficies. A partir de ella podemos obtener información cuali y cuantitativa de todos los elementos presentes en una muestra (excepto H y He), así como también de la química superficial (estados de oxidación). En este contexto, la definición práctica de superficie se considera: constituida por un número de capas atómicas sobre la cual el efecto de terminación del sólido decae hasta que se alcanzan las propiedades másicas. Esta distancia de caída es del orden de 5 a

20 nm. Las propiedades de los átomos de la superficie son generalmente diferentes de los mismos átomos en el conjunto del sólido. En cualquier interacción de un sólido con otra fase, los átomos superficiales son los primeros en interaccionar.

La técnica de XPS se clasifica como una espectroscopia de emisión de electrones y su base física se centra en el efecto fotoeléctrico. La muestra a analizar se irradia con fotones de rayos X blandos (con longitud de onda cercana a la región ultravioleta del espectro electromagnético). Cuando un fotón de energía  $h\nu$  interacciona con un electrón en un nivel con una energía de ligadura  $E_B$ , la energía del fotón se transfiere completamente al electrón, dando como resultado la emisión de un fotoelectrón con una energía cinética  $E_{cin}$  dada por:

$$E_{cin} = h\nu - E_B - e\phi$$

donde  $e\phi$  es la función de trabajo del aparato, que es pequeña y casi constante.

Para que este fenómeno ocurra  $h\nu$  debe ser mayor que  $E_B$ . Si bien el electrón emitido puede proceder de un nivel interno o de una parte ocupada de la banda de valencia, la técnica de XPS centra su atención en los electrones de niveles internos [11]. Como no existen dos elementos que compartan el mismo conjunto de energías de ligadura electrónica, la medida de las energías cinéticas suministrará un análisis elemental.

Aunque el XPS se relaciona principalmente con fotoelectrones y sus energías cinéticas, la salida de electrones por otros procesos también sucede. Un fotoelectrón emitido deja detrás de sí un hueco interno en el átomo. Este hueco puede ser ocupado mediante una transición electrónica desde una capa más externa. La energía asociada con la transición puede disiparse en forma de un fotón de rayos X característico o transferirse a un electrón de una tercera capa y este ser emitido. La segunda posibilidad se denomina proceso Auger en honor a su descubridor. El electrón emitido resultante se le denomina electrón Auger. La energía de dicho electrón no depende de la radiación incidente pero sí de las energías de los niveles involucrados. La emisión de fotones de rayos X (fluorescencia de rayos X) y la emisión de un electrón Auger son procesos que compiten entre sí. En XPS las señales Auger pueden ser útiles, pero no son básicas para la técnica. Sin embargo, es posible

confeccionar mapas de composición superficial a partir del barrido de la muestra con el haz de electrones y registrando la señal de fotoemisión Auger; esta técnica se conoce como Microscopía de Barrido Auger (SAM).

El equipo de XPS consta de una fuente de rayos X, una cámara de análisis, un sistema óptico, un analizador de energía y un detector. La consideración más importante a la hora de elegir una fuente de rayos X es la resolución de la energía. Como la anchura de la línea de un electrón en un nivel interno es muy pequeña, la anchura de la línea de la energía del fotoelectrón depende de la anchura de la línea de la energía de la radiación incidente. Esta última debe ser significativamente menor de 1,0 eV si no se quiere limitar el alcance de la técnica. No hay muchas fuentes disponibles con la anchura de línea estrecha. Las líneas  $M_{\xi}$  del itrio y circonio podrían ser adecuadas, pero sus energías son demasiado bajas para aplicaciones generales (132,3 y 151,4 eV, respectivamente), aunque a veces se usan para aplicaciones específicas. El silicio es un pobre conductor térmico y no es fácil utilizarlo como recubrimiento en un ánodo, por eso sólo  $Mg K_{\alpha}$  y  $Al K_{\alpha}$  son las que se usan universalmente en XPS, con una energía de 1253,6 y 1486,6 eV, respectivamente. Para proteger a la muestra de los electrones del ánodo, de los efectos de calentamiento, y de la posible contaminación del envoltorio de la fuente, se interpone una fina lámina de aluminio (2  $\mu m$ ) entre el ánodo y la muestra. Como la radiación proveniente de fuentes de Mg y Al es bastante compleja, la eliminación de picos satélites, de la radiación Bremsstrahlung (radiación continua de fondo originada por procesos inelásticos) y la separación del doblete  $K_{\alpha 1,2}$  puede hacerse con un monocromador. Aunque un espectro XPS será más limpio cuando se utiliza un monocromador, el flujo de fotones en la muestra es mucho menor que cuando se trabaja sin monocromador a la misma potencia.

En la cámara de análisis es colocada la muestra a analizar soportada previamente en una pieza de acero inoxidable. Dicho compartimento es sometido a condiciones de ultra alto vacío (UHV,  $10^{-8}$  Pa o menos) debido a que esta técnica es muy sensible a la contaminación superficial. El requisito para alcanzar las condiciones de UHV impone restricciones sobre el tipo de material que puede usarse para la construcción de sistemas de análisis de superficies, o del interior de los sistemas, ya que el UHV sólo puede conseguirse por

aceleración de la velocidad de eliminación de las moléculas gaseosas de la superficie interna por calentamiento del sistema completo (recocido). Así, el principal material de construcción es el acero inoxidable.

Existen lentes electromagnéticas encargadas de dirigir los electrones de la muestra al analizador de energía. El análisis de la energía de los electrones emitidos es fundamental, de modo que resulta conveniente el empleo de un analizador de energía adecuado. Debido a las bajas energías cinéticas involucradas, los analizadores que usen campos magnéticos no son deseables. Aquellos de desviación electrostática son los más utilizados. El analizador hemisférico concéntrico y de espejo cilíndrico son los más comunes, aunque en la práctica el primero es el mejor para XPS. Las paredes internas del detector están recubiertas con un material que cuando es golpeado con un electrón emite varios electrones secundarios. Se aplica una diferencia de potencial y los electrones que entran son acelerados hacia la pared, donde disipan-retiran más electrones. Se crea una avalancha de electrones, un pulso de corriente que se puede medir.

En un espectro de XPS se representa el número de electrones emitidos (intensidad) versus la energía cinética de dichos electrones (en general es convertida a energía de ligadura, BE). La estructura primaria de un espectro está formada por los picos originados por el fenómeno de fotoemisión y aquellos por la liberación de electrones Auger. Los primeros son los más intensos, angostos y mejor definidos, sus posiciones y anchuras están tabuladas, de modo que podemos identificar las especies presentes y estados de oxidación. Los picos Auger aparecen en grupos, son más anchos que los anteriores y su posición no varía al cambiar el ánodo utilizado en la medida. La estructura secundaria de un espectro está determinada por picos originados por fenómenos distintos a los descritos hasta el momento. Los fotones  $K_{\beta}$  de la fuente de rayos X empleada originan los llamados picos satélites, estos pueden evitarse si se utiliza un monocromador. Los picos fantasmas aparecen debido a la contaminación del ánodo de aluminio con magnesio o viceversa, su intensidad es proporcional al grado de contaminación. Además, hay una probabilidad finita que un ion (después que ha ocurrido la fotoionización) sea excitado por un fotoelectrón saliente. El ion en estado excitado tendrá una energía de unos pocos eV por encima del

estado fundamental. Cuando esto sucede, la energía cinética del fotoelectrón emitido se reduce y esto será visto como un pico shake-up a una energía de enlace más alta que la línea principal. También se pueden encontrar picos de pérdida de energía por plasmones. Estos se deben al hecho que los fotoelectrones viajan a través del sólido pudiendo interactuar con otros electrones del material, entonces existe una probabilidad finita de que los fotoelectrones exciten una transición electrónica y pierdan una cantidad específica de energía. Finalmente, la estructura terciaria de un espectro de XPS está constituida por el ruido de fondo (background). El ruido principal de la señal proviene de aquellos electrones que sufren colisiones con otros de capas superiores, por lo que su energía cinética es menor y no contribuyen a la señal característica de la muestra/elemento en estudio.

### **Apéndice 9.** Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

La técnica de RMN se basa en la absorción de energía de radiofrecuencia por parte de los núcleos de algunos átomos, cuando estos se colocan en un campo magnético externo intenso y de alta homogeneidad. En este contexto, la técnica se sustenta en tres elementos: el carácter magnético de los núcleos de las moléculas en estudio (los núcleos que tienen un número impar de neutrones y/o protones, poseen una propiedad llamada espín, la cual le confiere características magnéticas), la aplicación de un campo magnético intenso (cuando las moléculas en estudio están inmersas en un campo magnético, los niveles nucleares se desdoblan en varios niveles de energía, cada uno de los cuales corresponden a diferentes orientaciones de los espines de los núcleos respecto al campo magnético) y la iluminación de la muestra con radiación electromagnética (la frecuencia de la radiación necesaria para producir que los núcleos pasen de un nivel a otro, dependerá del tipo de núcleo, de su entorno químico, del tipo de núcleos presentes en sus cercanías y del campo externo aplicado).

Supongamos como pequeños dipolos a los momentos magnéticos que crean los núcleos con espín. Sin aplicación de un campo externo, presentan direcciones aleatorias. Al aplicarles un campo magnético externo y estático, con la potencia necesaria, los dipolos se

van a alinear en la dirección del campo, sin embargo, el sentido va a quedar determinado por el sentido de giro del núcleo, dando lugar a dos configuraciones posibles: vectores del campo antiparalelos al sentido de los dipolos y vectores del campo paralelos a la dirección de los dipolos. El primero se conoce como alfa espín (estado de alta energía) y el segundo como beta espín (estado de baja energía). La diferencia de energía entre los dos estados es proporcional a la fortaleza del campo magnético externo (efecto Zeeman). Para un campo magnético dado en el que hay una determinada diferencia de energía entre los estados, existe un pequeño exceso de población en el estado de menor energía. Los núcleos rotan sobre sí mismos y precesan sobre la dirección del campo magnético estático, el cual fija la diferencia de energías entre estados. Mientras tanto, el vector momento magnético no es totalmente paralelo al campo, sino que dibuja un cono alrededor del eje. La frecuencia con la que precesan, se llama frecuencia de Larmor y es proporcional al campo magnético estático y característica de cada tipo de núcleo. La situación de resonancia entre los dos estados se consigue aplicando una radiación electromagnética (generalmente en la región de las radiofrecuencias, MHz) que tenga exactamente el valor de la diferencia de energía entre los estados alfa y beta. Un pequeño pulso en la región de las radiofrecuencias (MHz) aplicado en un plano perpendicular al campo magnético del imán genera un segundo campo magnético que puede inducir transiciones (cambios de población) entre los estados del espín. Cuando el pulso cesa, los espines nucleares que se encuentran en situación fuera del equilibrio, tienden a recuperar espontáneamente el estado inicial de población de equilibrio. Esto se consigue emitiendo el exceso de energía en forma de una onda de radio a la frecuencia de Larmor de los espines. Esta señal es amplificada y digitalizada convenientemente y es lo que se conoce como un espectro de RMN [12].

Los datos son reportados en base al desplazamiento químico ( $\delta$ ), parámetro que relaciona la resonancia observada para la muestra en estudio con la del compuesto de referencia. El desplazamiento químico está asociado con la protección del campo magnético externo producida por los electrones que rodean al núcleo en cuestión, de modo que brinda información estructural de la molécula en una muestra. Este puede tener diferentes valores

en diferentes partes de la molécula y también depender de la orientación de la molécula respecto del campo externo.

Los espectros de RMN de estado sólido difieren según el tipo de núcleo en estudio. A diferencia de aquellos realizados en solución, las líneas son más anchas debido a dos fenómenos físicos: la interacción dipolar y la anisotropía del desplazamiento químico. La rotación rápida de la muestra alrededor de un eje (con ángulo  $54.7^\circ$ ), en referencia a un campo magnético, permite anular un término que interviene en la expresión de la interacción bipolar, y entonces la señal de RMN se vuelve más fina. Esta técnica llamada “Rotación de Ángulo Mágico”, conocida por las siglas MAS-NMR.

### **Apéndice 10.** Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)

En el análisis termogravimétrico (TGA), la variación de masa que sufre una determinada muestra en una atmósfera controlada es registrada continuamente como una función de la temperatura o del tiempo [13]. Es posible detectar variaciones de peso asociados a los fenómenos de descomposición, sublimación, reducción, desorción, absorción, y no aquellos debido a fusiones o transiciones de fase. El registro de estos cambios da información sobre la estabilidad térmica de la muestra (se puede asociar las pérdidas de peso a la eliminación de diversas moléculas o formaciones de fases), su pureza y grado de hidratación. En general se produce una pérdida de peso, pero también es posible que haya una ganancia del mismo. La atmósfera de trabajo puede ser oxidante ( $O_2$ , o aire), reductora ( $H_2$  o  $CO$ ), inerte ( $N_2$ , He, Ar), corrosiva ( $Cl_2$ ,  $F_2$ ,  $SO_2$ , HCN) o autogenerada (se producen gases por reacción de la muestra con la atmósfera). Un equipo de TGA consiste en una balanza analítica de alta sensibilidad, un horno, sensores de temperatura, un controlador de la atmósfera utilizada en la determinación y un dispositivo para adquisición y exhibición de datos.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica que consiste en proporcionar un flujo de calor mediante un programa de temperatura programado, a la muestra y a un material de referencia. El material de referencia suele tratarse de una



sustancia inerte como alúmina, carburo de silicio o bolitas de vidrio. Las temperaturas instantáneas de la muestra ( $T_m$ ) y de la referencia ( $T_r$ ) se miden y se comparan continuamente con la temperatura programada ( $T_p$ ). Se registra la diferencia de temperatura  $T_m - T_r$ , en función de la temperatura o del tiempo. Los diagramas obtenidos presentan picos con mínimos y/o máximos respecto a la línea base, los cuales reflejan cambios en la capacidad calorífica de la muestra y se deben a cambios físicos y químicos inducidos por los cambios de temperatura en la muestra. Los picos exotérmicos (dirigidos hacia arriba) se generan cuando el calor es desprendido de la muestra, provocando que su temperatura aumente. La adsorción, cristalización, oxidación, polimerización y las reacciones catalíticas son ejemplos de este tipo de procesos. Los picos endotérmicos (dirigidos hacia abajo) se producen cuando el calor es absorbido por el analito y ocurren por ejemplo en la vaporización, sublimación, absorción, desorción, deshidratación, la reducción en una atmósfera gaseosa y la descomposición.

### **Apéndice 11.** Titulación potenciométrica con n-butilamina

La técnica de titulación potenciométrica con n-butilamina es ampliamente utilizada para determinar la acidez de materiales sólidos en fase líquida debido a que la determinación transcurre en forma rápida y es de bajo costo. El sistema físico consiste en un sólido disperso en un solvente no acuoso, el cual es titulado con una solución de una amina en un solvente no acuoso (por ejemplo acetonitrilo). El electrodo utilizado es selectivo a la especie o analito que se quiere determinar y su potencial varía como una función del entorno en el cual está inmerso. De esta manera, el voltaje que se mide en la solución es representativo de la concentración de la especie en solución. Finalmente, la curva de titulación para la muestra analizada se construye a partir del potencial del electrodo medido en función de los miliequivalentes de base agregados por gramo de sólido.

La n-butilamina es considerada una base fuerte ya que posee una constante básica de disociación de aproximadamente  $10^{-6}$ . Por este motivo, se espera que la misma pueda ser adsorbida en sitios de distintas fuerzas ácidas. El potencial inicial del electrodo ( $E_i$ )

indicará el máximo valor de fuerza de los sitios ácidos y el valor al cual se obtiene un plateau (meq de n-butilamina /g de sólido disperso), corresponderá al número total de sitios ácidos que presenta el sólido titulado. Mediante este método no es posible distinguir sitios ácidos tipo Brönsted o tipo Lewis, para ello es necesario acudir a la termodesorción de piridina analizando el tipo de enlace que se establece entre la piridina y la superficie del sólido, lo cual se analiza por Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier. Se trata de una técnica que requiere el uso de equipamiento sofisticado.

La fuerza de los sitios ácidos puede clasificarse según se exhibe en la Tabla 1 [14]:

Tabla 1. Clasificación de los sitios ácidos superficiales según los potenciales iniciales del electrodo

<b>Ei (mV)</b>	<b>Tipo de sitio</b>
<b>Ei &gt; 100 mV</b>	sitio muy fuerte
<b>0 &lt; Ei &lt; 100 mV</b>	sitio fuerte
<b>-100 &lt; Ei &lt; 0 mV</b>	sitio débil
<b>Ei &lt; -100 mV</b>	sitio muy débil

### Referencias bibliográficas del capítulo

- [1] S. Brunauer, P. H. Emmett, E. J. Teller, "Adsorption of Gases in Multimolecular Layers", Journal of American Chemical Society, vol. 60, pp. 309- 315, 1938.
- [2] S. Brunauer, L.S. Deming, W.E. Deming, E. Teller, "On a theory of the van der Waals adsorption of gases", Journal of the American Chemical Society, vol. 62, pp. 1723-1732, 1940.
- [3] IUPAC Commission on Colloid and Surface Chemistry Including Catalysis, "Reporting Physisorption Data for Gas/Solid Systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity", Pure and Applied Chemistry, vol. 54, pp. 2201-2218, 1982.
- [4] D. A. Skoog, F. James Holler, S. R. Crouch, "Principios de análisis instrumental". Editorial Cengage Learning 6ta edición, 2008, Capítulo 12, pp. 281- 305.
- [5] J. Renau-Piqueras, M. Faura. "Principios básicos del Microscopio Electrónico de Barrido". Sección de Microscopía Electrónica. Centro de Investigación. Hospital "La Fé", Valencia, pp. 73- 91.
- [6] T. Yurugi, S. Ito, Y. Numata, K. Sykes. "SEM/EDX-Integrated Analysis System". Readout, vol. 22, pp. 14- 18, 2001.
- [7] B.D. Fahlman, "Materials Chemistry". Editorial Springer, New York, 2da edición, 2011, Capítulo 7, pp. 597-617.
- [8] I.E. Wachs, "Characterization of Catalytic Materials". Editorial Momentum Press, New York, Apéndice 8, pp. 174, 2010.
- [9] R.S. Krishnan, R.K. Shankar, "Raman effect: History of the discovery", Journal of Raman Spectroscopy, vol. 10, pp. 1-8, 1981.
- [10] V.K. Pecharsky, "Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials". Editorial Springer, New York, Capítulo 2, pp. 99-102, 2005.

- [11] C.D Wagner, W.M. Riggs, L.E. Davis, J.F. Moulder, G.E. Muilenberg, "Handbook of X-ray photoelectron spectroscopy". Editorial Perkin Elmer, USA, Capítulos 1 y 2, pp. 1-4, 1978.
- [12] N. E. Jacobsen. "NMR spectroscopy. Simplified theory, applications and examples for organic chemistry and structural biology". Editorial Wiley and sons inc, New Jersey, pp. 1-11, 2007.
- [13] P.J. Haines, "Thermal Methods of Thermal Analysis- Principles, Applications and Problems", Editorial Capman & Hall, New Yor, 1995.
- [14] K. M. Reddy, N. Lingaiah, P.S. Sai Prasad, I. Suryanarayana, "Acidity constants of supported salts of heteropolyacids using a methodology related to the potentiometric mass titration technique", Journal of Solution Chemistry, vol. 35, pp. 407-423, 2006.

## **CAPÍTULO VII**

### **Producción y formación**

## Publicaciones

- Synthesis and characterization of nanoparticulate silica with organized multimodal porous structure impregnated with 12-phosphotungstic acid for its use in heterogeneous catalysis.

Dolores M. Morales, Romina A. Frenzel, Gustavo P. Romanelli, Luis R. Pizzio.

Publicado en Molecular Catalysis (ISSN: 2468-8231). DOI: 10.1016/j.mcat.2018.10.005

- Synthesis, characterization and catalytic evaluation of H3PW12O40 included in acrylic acid/acrylamide polymer for the selective oxidation of sulfides.

R. Frenzel, D. Morales, G. Romanelli, G. Sathicq, M. Blanco y L. Pizzio.

Publicado en Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 420 (2016) 124-133 (ISSN: 1381-1169). DOI: 10.1016/j.molcata.2016.01.026

- Ácido tungstofosfórico inmovilizado en sílice mesoporosa ordenada para su aplicación en catálisis heterogénea.

D. Morales, G. Romanelli, L. Pizzio.

Publicado en The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 106 Nº1, 40-47 (2019) (ISSN: 2545-8655). URL: [www.aqa.org.ar/images/anales/pdf106-1/106-1-abstracts.pdf](http://www.aqa.org.ar/images/anales/pdf106-1/106-1-abstracts.pdf)

- Síntesis de partículas esféricas de sílice con estructura porosa multimodal organizada.

María D. Morales, Alexis Sosa, Gustavo P. Romanelli, Luis R. Pizzio.

Publicado en The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) (ISSN: 1852-1207). URL: [www.aqa.org.ar/images/anales/pdf103/cd/05-Qca-Industrial/05-027.PDF](http://www.aqa.org.ar/images/anales/pdf103/cd/05-Qca-Industrial/05-027.PDF)

- Heterogeneous acid catalysts prepared by immobilization of H3PW12O40 on silica through impregnation and inclusion, applied to the synthesis of 3H-1,5-benzodiazepines. (enviado para su consideración a Molecular Catalysis - ISSN: 2468-8231)

Dolores M. Morales, Antonia Infantes-Molina, Juan M. Lázaro Martínez, Gustavo P. Romanelli, Luis R. Pizzio, Enrique Rodríguez-Castellón.

**En actas de Congresos Internacionales (con referato)**

- Caracterización textural y estructural de catalizadores  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$  para la síntesis de 1,5- benzodiazepinas.

M. Dolores Morales, Antonia Infantes-Molina, Juan Manuel Lázaro Martínez, Gustavo P. Romanelli, Luis R. Pizzio, Enrique Rodríguez-Castellón.

SECAT'19. Catálisis para el futuro: avances en estructuras, procesos y aplicaciones. Córdoba, España. 24 – 26/6/2019

- $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  inmovilizado en sílice mesoporosa ordenada sintetizada a partir de P123 y agar como formadores de poros, para la síntesis de 1,5- benzodiazepinas.

María Dolores Morales, Gustavo Romanelli, Luis Pizzio.

XXVI Congreso Iberoamericano de Catálisis. Coimbra, Portugal. 9 – 14/9/2018

**En actas de Congresos Nacionales (con referato)**

- Propiedades texturales y catalíticas de materiales preparados por impregnación e inclusión de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  en  $\text{SiO}_2$ .

María D. Morales, Antonia Infantes-Molina, Juan Manuel Lázaro Martínez, Enrique Rodríguez-Castellón, Gustavo P. Romanelli, Luis R. Pizzio.

X Congreso de Catálisis del Mercosur. Santa Fe, Argentina. 18 – 20/9/2019

- Síntesis y caracterización de sílice nanoparticulada con estructura porosa multimodal organizada impregnada con ácido tungstofosfórico para su aplicación en catálisis heterogénea.

Morales M. D., Romanelli G., Pizzio L.

XX Congreso Argentino de Catálisis. Córdoba, Argentina. 1 - 3/11/2017

- Síntesis de partículas esféricas de sílice con estructura porosa multimodal organizada. Morales M. D., Sosa A., Romanelli G., Pizzio L.

XXXI Congreso Argentino de Química. Buenos Aires, Argentina. 25 - 28/10/2016

### **Cursos realizados**

- Escola Brasileira de Síncrotron: “Fundamentos e Aplicações” (EBS) (68 h)

Realizado en el Laboratorio Nacional de Luz Sincrotrón. Campinas, Brasil. 15 - 26/7/2019

- Workshop para Operadores Difractómetro de Rayos X de Polvo (40 h)

Realizado en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA).  
Buenos Aires, Argentina. 8 - 12/4/2019

- Curso Básico de radiofísica sanitaria (6 h)

Realizado en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA).  
Buenos Aires, Argentina. 10/4/2019

- Curso Teórico Práctico de Espectroscopia XPS y Difracción de Rayos X (40 h)

Realizado en la Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga, España. 8/10/2018 -  
3/12/2018

- II Escuela de Espectroscopias de Sólidos Inorgánicos (24 h)

Institución organizadora: Real Sociedad Española de Química.

Realizado en la Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España. 28 - 30/11/2018



- Escuela Iberoamericana de Catálisis EICat 2018: Caracterización de catalizadores (40 h)

Realizado en el marco del XXVI Congreso Iberoamericano de Catálisis.

Llevado a cabo en el Departamento de Ingeniería Química del Instituto Superior Técnico, Lisboa, Portugal. 6 - 8/9/2018

- Fundamentos y aplicaciones de las microscopías de efecto túnel (STM) y de fuerzas atómicas (AFM) (12 h)

Realizado en el Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA). La Plata, Buenos Aires, Argentina. 3 - 5/7/2018

- Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS) aplicado a nuevos materiales y catálisis (40 h)

Realizado en el Instituto de Física Aplicada, Departamento de Física, Universidad Nacional de San Luis (UNSL). San Luis, Argentina. 6 - 10/11/2017.

- Escuela Argentina de Catálisis EAC 2017: “Revalorización de Biomasa para la obtención de Químicos Finos y Energía” (20 h)

Realizado en el marco del XX Congreso Argentino de Catálisis. Córdoba, Argentina. 30 - 31/10/2017

- 8va Escuela de Síntesis de Materiales: Procesos Sol-Gel (54 h)

Realizado en la Universidad de San Martín (UNSAM) y Universidad de Buenos Aires (UBA). Buenos Aires, Argentina. 18 - 30/9/2017

- Escuela de Técnicas Neutrónicas Aplicadas (80 h)

Realizado en el Centro Atómico Bariloche. San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina. 24/10/2016 - 4/11/2016

- Nanomateriales Inorgánicos (77 h)

Realizado en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA).  
Buenos Aires, Argentina. Julio 2016

- Comunicación Pública de la Ciencia (45 h)

Realizado en la Facultad de Periodismo y Comunicación Visual, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). La Plata, Buenos Aires, Argentina. 13/8/2015 – 29/10/2015

- Catálisis y catalizadores para preservar el medio ambiente (52 h)

Realizado en la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). La Plata, Buenos Aires, Argentina. Agosto – Noviembre, 2015

- Química Verde (70 h)

Realizado en la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). La Plata, Buenos Aires, Argentina. 3 – 14/8/2015